

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes

Homburg/Saar

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. T. Vogt

Genetische Varianten des Vitamin D-Rezeptors,
Vitamin D-Bindungsproteins, der CYP24A1, CYP27B1 und
des Melanocortin 1-Rezeptors bei aktinischen Keratosen,
kutanen Plattenepithelkarzinomen sowie
Basalzellkarzinomen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von:

Milena Koreng

geboren am 29.09.1988 in Speyer

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1. Zusammenfassung	5
1.2. Summary	7

2. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN

2.1. Fragestellung der Dissertation	9
2.2. Das Basalzellkarzinom	10
2.3. Das kutane Plattenepithelkarzinom	14
2.4. Die aktinische Keratose	19

2.5. VITAMIN D

2.5.1. Struktur, Synthese und Abbau von Vitamin D	23
2.5.2. Physiologische Funktionen des 1,25(OH) ₂ D	25
2.5.3. Extrarenale Synthese	27
2.5.4. Bedeutung von Vitamin D für die Haut	27
2.5.5. Bedeutung von Vitamin D bei multiplen Erkrankungen	28
2.5.6. Bedeutung von Vitamin D bei Krebserkrankungen	29
2.5.7. Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs)	30
2.5.8. Der Vitamin D-Rezeptor	32
2.5.9. SNPs des Vitamin D-Rezeptors	32
2.5.10. Das Vitamin D-Bindungsprotein	34
2.5.11. SNPs des Vitamin D-Bindungsproteins	35

2.5.12. Die CYP24A1 und die CYP27B1	36
2.5.13. Der Melanocortin 1-Rezeptor (MC1R)	37
2.5.14. SNPs des MC1R	38
2.5.15. Bedeutung von Vitamin D und Gen- Polymorphismen für die Entstehung von Hautkrebs	38

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Verwendete Gewebe	41
3.1.1. Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinomgewebe und Gewebe aktinischer Keratosen	
3.1.2. Blut gesunder Probanden	
3.2. Verwendete Geräte und Reagenzien	42
3.2.1. Anfertigung der Gewebeschnitte	
3.2.2. DNA- Isolierung	
3.2.3. Konzentrationsbestimmung der DNA- Proben	
3.2.4. PCR- Ansatz	
3.2.5. Real Time PCR und SNP Assay Analyse	
3.3. Verwendete Lösungen	43
3.3.1. Entparaffinierung der Gewebeblöcke	
3.3.2. DNA Isolierung	

3.4. Methodik	44
3.4.1. Anfertigung der Gewebeschnitte	45
3.4.2. Entparaffinierung des Gewebes	
3.4.3. DNA Isolierung aus den kanzerösen und präkanzerösen Geweben	45
3.4.4. DNA Isolierung der gesunden Kontrollgruppe	46
3.4.5. Konzentrationsbestimmung der DNA	47
3.4.6. Herstellung des PCR- Reaktionsansatzes	47
3.4.7. Überblick zur Polymerase Ketten Reaktion (PCR)	48
3.4.8. Real Time PCR	49
3.4.9. TaqMan Genotyping mit der StepOnePlus Real Time PCR	49
4. ERGEBNISSE	51
5. DISKUSSION	58
6. ANHANG	63
7. LITERATURVERZEICHNIS	148
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS, SYNONYME UND DEFINITIONEN	163
9. DANKSAGUNG	166

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Zusammenfassung

Die klassische Funktion des biologisch aktiven Vitamin D Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$, Calcitriol) im menschlichen Organismus ist die Regulation des Knochen- und Kalziumstoffwechsels. Neuere Forschungsergebnisse belegen aber vielfältige weitere wichtige Funktionen dieses seco-Steroidhormons. Vitamin D Metabolite regulieren in Keratinozyten und in vielen anderen Zielzellen Stoffwechselwege, die an der Karzinogenese beteiligt sind. Diese Effekte werden überwiegend über den nukleären Vitamin D-Rezeptor (VDR) vermittelt, welcher als Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor fungiert. Zahlreiche Untersuchungen belegen die wichtige Rolle des Vitamin D Mangels als Risikofaktor für die Entstehung verschiedener Neoplasien. Ebenso wurden verschiedene Polymorphismen in Genen des Vitamin D Stoffwechsels, insbesondere des VDR, mit dem Auftreten von Krebserkrankungen assoziiert.

Ziel dieser Arbeit waren Untersuchungen über die Assoziation von Polymorphismen (SNPs) in am Vitamin D Stoffwechsel beteiligten Genen und der Häufigkeit des Auftretens von Basaliomen (BCC), Spinaliomen (SCC) und aktinischen Keratosen (AK). Hierfür wurden unter Einsatz von Real Time PCR und kommerziell erhältlichen SNP Assays insgesamt 12 Genpolymorphismen in BCCs (n=141), SCCs (n=125) und AKs (n=51) analysiert und mit gesunden Kontrollen (n=400) verglichen. Es wurden 6 Polymorphismen des VDR Gens (rs731236, rs7975232, rs739837, rs757343, rs2107301, rs11574143), 2 Polymorphismen des Vitamin D-Bindungsprotein Gens (VDBP, rs7041, rs1155563), 2 Polymorphismen des Melanocortin-1-Rezeptor Gens (MC1R, rs1805007, rs1805009) und je 1 Polymorphismus des 24-Hydroxylase Gens (CYP24A1, rs927650) und des 1α -Hydroxylase Gens (CYP27B1, rs4646536) untersucht. Zusätzlich wurden Faktoren wie Geschlecht, Alter und Tumorlokalisation analysiert sowie ein Vergleich der Genotypen von SCC mit AK vorgenommen.

Für verschiedene SNPs konnte eine Assoziation mit der Häufigkeit des Auftretens von BCC, SCC oder AK gezeigt werden. Zum Beispiel war das Risiko für das Vorkommen von BCC bei Individuen mit einem heterozygoten Genotyp im rs11574143 des VDR etwa 48 % geringer, verglichen mit den homozygoten Genotypen (C/T versus C/C+T/T, p-Wert=0.046, OR=0.52). Das Risiko für BCC war bei heterozygoten Trägern des rs4646536 im CYP27B1 Gen um etwa 42 % vermindert im Vergleich mit den Homozygoten (G/A versus

G/G+A/A, $p=0.011$ OR=0.58). Heterozygotie im rs1805007 des MC1R war mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko für SCC gegenüber den Homozygoten assoziiert (C/T versus C/C+T/T, $p=0.011$, OR=2.76). In der Gruppe der AK wies der heterozygote Genotyp in diesem Genlokus ein 6,4-fach erhöhtes Risiko gegenüber den Homozygoten auf und stellt somit einen Risikofaktor für die Entstehung von SCC und AK dar (C/T versus C/C+T/T, $p=0.00$ OR=6.36).

Zusammengefasst unterstützen die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit die Hypothese einer relevanten Beteiligung des Vitamin D Stoffwechsels an der Karzinogenese von BCC, SCC und AK.

1.2. Summary

The classical function of the biological active well known vitamin D metabolite 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$, Calcitriol) consists in the regulation of the bone and calcium metabolism of the human body. Recent findings established further important and versatile functions of this seco-steroid hormone. Vitamin D metabolites modulate in keratinocytes and many other target cells metabolic pathways which participate in carcinogenesis. Most of these effects are mediated by the nuclear vitamin D-receptor (VDR) which acts as a ligand-activated transcription factor. Many investigations prove the role of vitamin D deficiency as a risk factor for the development of different neoplasias. Furthermore there is a link between polymorphisms in genes related to the vitamin D system, especially the VDR, with the occurrence of cancer.

The aim of this study was the investigation of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes corresponding to the vitamin D metabolism and the prevalence of occurrence of basal cell carcinomas (BCC), squamous cell carcinomas (SCC) and actinic keratoses (AK). For this purpose there was a use of Real Time PCR and commercial available SNP assays to investigate 12 gene polymorphisms in BCCs (n=141), SCCs (N=125) and AKs (n=51) in comparison to health controls (n=400). There have been analyses of 6 polymorphisms of the VDR gene (rs731236, rs7975232, rs739837, rs757343, rs2107301, rs11574143), 2 polymorphisms of the vitamin D-binding protein gene (VDBP, rs7041, rs1155563), 2 polymorphisms of the melanocortin 1-receptor gene (MC1R, rs1805007, rs1805009) and respectively 1 polymorphism of the 24-hydroxylase gene (CYP24A1, rs927650) and the 1α -hydroxylase gene (CYP27B1, rs4646536). Furthermore, there have been examinations of factors like sex, age and cancer localization as well as a comparison of the SCC and AK genotypes.

Several SNPs displayed an association with the incidence of BCC, SCC or AK. For instance, individuals with a heterozygous genotype in rs11574143 of the VDR gene had just about a 48 % lower risk for the appearance of BCC compared to the homogenous genotypes (C/T versus C/C+T/T, p-Wert=0.046, OR=0.52). In addition, heterogenous individuals in rs4646536 of the CYP27B1 gene had just about a 42 % lower risk in contrast with the homogenous genotypes (G/A versus G/G+A/A, p=0.011 OR=0.58). Heterozygosity in rs1805007 of the MC1R gene was associated with a 2,8-fold raised risk for SCC compared to the heterogenous individuals (C/T versus C/C+T/T, p=0.011, OR=2.76). In the AK- group, the heterogenous genotype showed a 6,4-fold higher risk in contrast to the homogenous in this gene locus (C/T versus

C/C+T/T, $p=0.011$, $OR=2.76$). Hence, heterozygosity in the rs1805007 represents a risk factor for the development of SCC and AK.

In conclusion, the results of this study sustain the hypothesis of an appreciable influence of the vitamin D metabolism and carcinogenesis of BCC, SCC and AK.

2. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN

2.1. Fragestellung der Dissertation

Weltweit gibt es eine große Anzahl von wissenschaftlichen Studien, in denen signifikante Einflüsse bestimmter Polymorphismen von Genen des Vitamin D-Systems auf die Krebsgenese verschiedener Tumorentitäten nachgewiesen werden konnten. Bisher gibt es jedoch nur wenige Publikationen, welche die Auswirkung solcher Polymorphismen auf die Entstehung von Hauttumoren untersuchen.

In meiner Arbeit habe ich Polymorphismen in Genen des Vitamin D Systems auf eine Assoziation mit dem Auftreten der hellen Hautkrebisformen Basalzellkarzinomen (BCC), kutanen Plattenepithelzellkarzinomen (SCC) sowie aktinischen Keratosen (AK) hin untersucht und mit gesunden Kontrollen verglichen.

Die Polymorphismus - Analysen umfassten hierbei insgesamt 12 Einzelnukleotidpolymorphismus - Assays (*SNP, single nucleotide polymorphisms*). Diese detektierten Genabschnitte des Vitamin D-Rezeptors (VDR), des Vitamin D-Bindungsproteins (VDBP) sowie der an der Vitamin D-Hormon- Synthese beteiligten P450-Enzyme CYP27B1 (1 α -Hydroxylase), CYP24A1 (24-Hydroxylase) und des Melanocortin 1-Rezeptors (MC1R).

In meiner Publikation sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Gibt es eine Assoziation zwischen Polymorphismen des Vitamin D-Systems und dem Auftreten von Basalzellkarzinomen, kutanen Plattenepithelzellkarzinomen sowie aktinischen Keratosen?
2. Haben weitere Faktoren wie Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die Verteilung der Polymorphismen bei Basalzellkarzinomen, kutanen Plattenepithelkarzinomen oder aktinischen Keratosen und stellen diese somit einen Risikofaktor dar?
3. Haben die untersuchten Polymorphismen eine Auswirkung auf die Lokalisation der kutanen Tumore?
4. Gibt es bestimmte Genotypen, welche einen Malignitätsprogress von aktinischen Keratosen zu Plattenepithelkarzinomen begünstigen?

2.2 Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (auch Basaliom, Epithelioma basocellulare oder Jacob's Ulcus genannt) stellt die häufigste maligne Tumorerkrankung des Menschen dar (Tilli et al. 2005).

Die Erstbeschreibung erfolgte 1827 durch den irischen Chirurgen A. Jacob und wurde später von Krompecher im Jahr 1903 begrifflich geprägt (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie, 2005). Der Tumor zeichnet sich durch ein lokal infiltratives und destruierendes Wachstum aus, metastasiert jedoch nur extrem selten. Daher wird er auch als semimaligne bezeichnet (Miller SJ, 1995).

Die kanzerogenen Zellen entstammen den basalen interfollikulären und follikulären Keratinozyten sowie den basalen Zellschichten der Talgdrüsen (Lacour, 2002).

Das Basalzellkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei vor allem männliche Individuen der 6. bis 8. Lebensdekade betroffen sind (Miller, 1995). Die vollständige Pathogenese ist bislang noch nicht komplett geklärt, jedoch konnte auf ätiologischer Ebene ein wechselseitiger Einfluss genetischer und umweltbedingter Faktoren detektiert werden.

Hierbei spielt vor allem die Sonnenexposition eine entscheidende Rolle. Gefährdet sind insbesondere Individuen mit lichtempfindlicher Haut mit geringer Bräunungstendenz (Hauttypen I-II, Fitzpatrick, 1988), einer familiären Hautkrebsbelastung, multiplen Sonnenbränden sowie einer hohen Sonnenexposition in der Kindheit (Corona et al. 2001). Ebenso erhöht der Kontakt mit künstlicher UV-Strahlung in Form von Sonnenbänken das Basaliomrisiko um den Faktor 1,5 (Karagas et al. 2002).

Die geografische Lage scheint auch eine entscheidende Rolle in der Krebsinitiation zu spielen, wobei die Inzidenzen in UV- reichen Regionen nahe des Äquators am größten sind (Miller, 1995).

Weitere kanzerogene Noxen stellen chemische Substanzen wie Arsen, Kohle, Teer, Psoralene sowie ionisierende Strahlung dar (Diepgen et al. 2002).

Auf molekularbiologischer Ebene sind Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und dem am Hedgehog Signalweg beteiligten *Patched* (Ptch) und *smoothened* (smo) Gen

wissenschaftlich belegt. Ptch ist ein Rezeptor der Hedgehog-Proteine (HH), welche unter anderem eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Zellproliferation spielen. Die Bindung von HH an Ptch hebt die hemmende Wirkung auf das 7-Transmembranprotein smo auf, welches dadurch aktiv wird und die Signaltransduktion innerhalb der Zelle initiiert. Inaktivierende Mutationen des Ptch und aktivierende Mutationen des smo führen so zu einer unkontrollierten Aktivierung des Hedgehog Signalwegs und infolgedessen zu einer unkontrollierten Zellproliferation sowie Tumorinitiation (Uhmann et al, Kim et al. 2002, Bale et al. 2001, Wicking et al. 2001). Basalzellkarzinome treten nicht nur sporadisch, sondern auch im Rahmen verschiedener Genodermatosen gehäuft auf. Hierbei wären das Gorlin Goltz Syndrom (Basalzellnävussyndrom: multiple Basaliome und Anomalien des Skelettsystems sowie des ZNS, Mutationen auf Chromosom 9 im Ptch1 Gen, autosomal- dominant vererbt) (Gorlin RJ 1987), das Bazex Syndrom (multiple Basaliome, Hypotrichose, Hypohydratose sowie follikuläre Atrophodermie, X- chromosomal vererbt), das Rombo Syndrom (Milien, Teleangiektasien, follikuläre Atrophie, Hypotrichose sowie Entwicklung von Basaliomen und Trichoblastomen im Erwachsenenalter) (Braun-Falco, Dermatologie und Venerologie 2005) und die Xeroderma Pigmentosum (multiple Defekte im DNA- Reparatursystem, autosomal- rezessiv vererbt) zu nennen (Norgauer et al. 2003).

Die häufigste Lokalisation des Tumors (80 %) stellt der zentrofaziale Gesichtsbereich in den oberen 2/3 der Fazies dar. Etwa 15 % der Basalzellkarzinome entwickeln sich an der Ohrmuschel, im Retroaurikulärbereich oder im unteren Gesichtsdrittel. Die lichtarmen Körperbereiche wie der Stamm und die Extremitäten sind nur in etwa 5 % betroffen (Moll, Duale Reihe 2010).

Klassischerweise erscheint der Tumor im Initialstadium als stecknadelkopfgroße, hautfarbene Papel oder fleischfarbene Induration mit umgebenden Teleangiektasien sowie perlschnurartigem Randwall. Häufig ist diese Hautveränderung von Blutung, Verkrustung oder Schuppung begleitet (Crowson, 2006).

Aufgrund der unterschiedlichen histologischen und klinischen Morphe werden beim Basalzellkarzinom mehrere Subtypen voneinander differenziert.

Dazu gehören das solide, das sklerodermiforme (auch Rumpfhautbasaliom genannt), das zystische, das exulzierende (auch Ulcus rodens genannt), das destruierende (auch Ulcus terebrans genannt), das morpheaforme, das mikronoduläre und das pigmentierte Basaliom (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie, 2005). Die noduläre Form stellt die häufigste Variante dar, wobei jedoch in bis zu 40 % gemischte Wachstumsmuster vorliegen (Samarasinghe et al. 2010).

Ein aggressives und infiltratives Wachstum weisen das morpheaforme Basaliom, das Ulcus rodens sowie das Ulcus terebrans auf (Crowson, 2006).

Typischerweise zeigt der Tumor jedoch ein langsames vertikales sowie horizontales Wachstum, welches sich über Monate und Jahre erstreckt (Moll, Duale Reihe 2010). Einerseits zeigen die Tumorzellen eine hohe Proliferationsrate (Heenen et al. 1973), andererseits jedoch auch eine hohe Apoptoserate. Dies könnte das langsame Wachstumsverhalten erklären (Kerr et al. 1972, Mooney et al. 1995).

Transplantationsstudien und Untersuchungen in Zellkulturen konnten zeigen, dass die Proliferation der kanzerogenen Zellen nur in Umgebung des normalen tumorspezifischen Stromas möglich ist. Diese Tatsache wird als Erklärung der nur sehr gering ausgeprägten Metastasierungstendenz ($<0,1\%$, Tilli et al. 2005) diskutiert (Miller SJ, 1995).

In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten, dem klinischen Subtyp, der Lokalisation und der Tumorgröße stehen diverse Therapieoptionen zur Verfügung.

Goldstandard der Therapie stellt die Exzision im Gesunden mit nachfolgender histologischer Schnittrandkontrolle dar. Die Heilungsrate primärer Basaliome liegt hierbei bei etwa 90 % (Smith et al. 2011). Bei histologisch gesicherten kleinen, initialen und superfiziellen Basaliomen stellen die Kürettage, die CO_2 - Laserablation sowie die Kryotherapie weitere chirurgische Behandlungsalternativen dar (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie 2005).

Nicht- chirurgische Kuration kann durch Radiotherapie, Photodynamische Therapie, Immuntherapie mit Imiquimod sowie Chemotherapie mit 5 Fluorouracil erfolgen (Smith et al. 2011).

Neuere effektive Therapieansätze wurden in Studien mit der Kombination aus der täglichen systemischen Anwendung von Retinoiden und Calcitriol proklamiert

(Majewski et al. 1994). Hierbei wurde bei Patienten mit präkanzerösen und kanzerösen Hautläsionen, u.a. dem Basaliom, nach einem Therapiezeitraum von 4 - 6 Monaten eine Größenreduktion des Tumors um bis zu 50 % erreicht. Experimentelle Daten von Bollag und Majewski lassen vermuten, dass die simultane Gabe von Retinoiden und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in den Tumorzellen zu einer synergistischen Induktion zur Differenzierung sowie Inhibition der Proliferation führt.

In mehreren Studien wurde bisher eine erhöhte VDR Expression in Basaliomen nachgewiesen (Lesiak et al. 2011, Mitschele et al. 2004, Reichrath et al. 1999). Das peritumorale Gewebe von Basaliomen weist häufig eine hohe Aktivität von Entzündungszellen auf. Mitschele et al. (2004) vermutet, dass die freigesetzten Zytokine dieser Entzündungszellen zu einer Hochregulierung der VDR Rezeptoren führen. Dies führe zu einer erhöhten Ansprechrate der kanzerogenen Zellen auf Steroidhormone wie Retinoide und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, wobei ein direkt proportionaler Anstieg mit zunehmender Rezeptorzahl festgestellt wurde (Costa et al. 1987).

Mitschele et al. stellte weiterhin in Basaliomzellen eine erhöhte mRNA Expression der CYP24A1 und CYP27B1 im Vergleich zu gesunden Keratinozyten fest. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle in der Synthese und dem Metabolismus des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Forscher erhoffen sich durch diese Tatsache, innovative Therapieansätze entwickeln zu können: So soll durch eine pharmakologische Hemmung des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ abbauenden Enzyms CYP24A1 die Effektivität applizierter Vitamin D Analoga gesteigert werden (Mitschele et al. 2004). Neuere Daten legen eine Beeinflussung des Hedgehog- Signalwegs durch Vitamin D Komponenten nahe (Bijlsma et al. 2006). So wurde eine Ptch- abhängige Sekretion von Vitamin D_3 - Derivaten nachgewiesen. Des Weiteren zeigte sich, dass Vitamin D_3 durch eine direkte Protein - Protein Interaktion mit smo zu einer Inhibition des HH- Signalwegs führt. Aus dieser Tatsache vermutet Uhmman et al. (2011), dass die smo Inhibition durch Ptch über eine Sekretion von Vitamin D_3 Abkömmlingen vermittelt wird. Die Möglichkeit einer solchen ptch- abhängigen Sekretion von smo inhibitorischen Vitamin D_3 - Derivaten eröffnet insofern neue Therapiestrategien in Bezug auf Tumore, welchen eine Ptch Mutation zugrunde liegt. Uhmman et al. (2011) zeigten in ihrer Studie durch Applikation von Calcitriol eine in vitro und in vivo Hemmung der Proliferation und des Wachstums von

Basalzellkarzinomen in Ptch mutierten Mäusen. Die Proliferationshemmung und Zelldifferenzierungen erfolgten hierbei durch eine Aktivierung des VDR. Zusätzlich wurde der HH- Signalweg über smo unabhängig vom VDR inhibiert. Die Studienergebnisse von Tang et al. (2011) bestätigen diese neueste Erkenntnis. In ihrer in vivo und in vitro Untersuchung an murinen Basalzellkarzinomen zeigt sich jedoch Vitamin D₃ gegenüber 7- DHC sowie 25(OH)₂D und 1,25(OH)₂D in der VDR-unabhängigen proliferationshemmenden Wirkung als potenteres D Vitamin.

Aufgrund dieser aktuellen Datenlage stellt Vitamin D ein potentiell zukünftiges Therapeutikum des Basalzellkarzinoms dar.

2.3. Das kutane Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom der Haut gehört wie das Basalzellkarzinom zur Gruppe der nichtmelanozytären Hautkrebsformen (*non melanoma skin cancer, NMSC*) und stellt nach dem Basaliom die zweithäufigste Hautkrebserkrankung der weißen Bevölkerung dar (Patel et al. 2011). Die Inzidenz liegt bei etwa 30 Neuerkrankungen von 100.000 Einwohnern, wobei die Fallzahl in sonnenreichen Regionen höher liegt und die Inzidenz zunehmend ansteigt (Yan et al. 2011, Rudolph et al. 2004; Braun-Falco, Dermatologie und Venerologie 2005). In der medizinischen Nomenklatur wird der Tumor auch als Epithelioma spinocellulare, Spinaliom, Stachelzellkarzinom oder „squamous cell cancer“ (SCC) bezeichnet (Moll, Duale Reihe 2010).

Es handelt sich hierbei um einen von epithelialen Keratinozyten ausgehenden malignen Tumor, welcher lokal destruierend wächst und ein Potenzial zur lymphogenen sowie hämatogenen Metastasierung besitzt (Weinberg et al. 2007), wobei die Metastasierungsraten von Yan et al. bis zu 3,7 % angegeben werden. Die meisten Spinaliome weisen jedoch einen eher gutartigen Verlauf auf. Eine Heilung ist in der Regel durch chirurgische Exzision zu erreichen (Yan et al. 2011). Die häufigsten Lokalisationen stellen die sonnenexponierten Areale des Kopfes, Nackens und des Handrückens dar (Markey 1995). Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als

Frauen (Goldmann 1998). Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Spinaliomen stellen helle Hauttypen mit hoher Tendenz zu Sonnenbränden (Lee et al. 2009, Salasche 2000), aktinische Keratosen (Salasche 2000), höheres Alter (Goldmann 1998) sowie eine kumulative Sonnenexposition der Haut dar (Yan et al. 2011), wobei insbesondere die UVB Strahlung direkt karzinogen wirkt und in Tierversuchen allein die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen induzieren kann (Winkelmann et al. 1963). In Analogie hierzu steigern UVB- Therapien, PUVA-Behandlungen sowie die Nutzung von Sonnenbänken das Risiko zur Tumorinitiation (Ridky 2007, Karagas et al. 2002).

Chemische Karzinogene (Arsen, Mineralöle, Teer, Polyzyklische Aromate; Markey 1995), anhaltende Hitzeeinwirkung, ionisierende Strahlung, Infektion mit HPV (humanen Papillomaviren) sowie anhaltende medikamenteninduzierte oder sekundäre krankheitsbedingte Immunsuppression sind weitere externe Trigger der Tumorinitiation (Alam et al. 2001), wobei im Falle einer transplantationsbedingten Immunsuppression die Inzidenz gegenüber der Normalbevölkerung auf ein Vielfaches gesteigert ist (Boukamp 2005) und sich das Risiko der Entwicklung invasiver Spinaliome um bis zu 200- fach erhöht (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie 2005). Diese Spinaliome weisen häufig eine höhere Metastasierungsrate sowie aggressivere Verläufe auf. (Rudolph et al. 2004, Alam et al. 2001, Kerl et al. 2003).

In der hellhäutigen Bevölkerung stellen die UV- induzierten aktinischen Keratosen die häufigste präkanzeröse Vorläuferläsion dar (Rudolph et al. 2004). In bis zu 12 % entwickeln sich aktinische Keratosen zu invasiven Karzinomen weiter (Markey 1995). Weitere prädisponierende Dermatosen sind die Erythroplasie Queyrat, Morbus Bowen sowie chronisch entzündliche Hautveränderungen wie Lichen ruber, Lichen sclerosus et atrophicus, Ulcus cruris und lange bestehende Narben. Ebenso weisen Genodermatosen wie Xeroderma pigmentosum und Albinismus eine erhöhte Empfänglichkeit für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen auf. Die Tumore treten hier an sonnenexponierten Arealen bereits im Alter zwischen 7 und 10 Jahren auf (Markey 1995).

Das Spinaliom zeigt verschiedene klinische Erscheinungsformen. Initial stellt es sich jedoch häufig als schmerzlose, harte, leicht erhabene, rötliche, keratotische und schuppige Plaque dar (Rudolph et al. 2004). Es imponiert anfangs häufig wie eine aktinische Keratose, welche über Monate progredient an Größe zunimmt (Marks 1996). Die Hyperkeratose ist in der Regel fest und breit aufsitzend. Sie lässt sich kaum ablösen und neigt bei Manipulation schnell zu Blutungen (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie 2005). Das progressive Tumorwachstum erfolgt sowohl endophytisch invasiv als auch fingerförmig, exophytisch in die Umgebung eindringend. Dies geht meist mit einer entzündlichen Reaktion des tumorumgebenden Gewebes einher (Marks 1996).

Die bevorzugten Lokalisationen stellen die sonnenexponierten Hautareale dar (Armstrong et al 2001). Insbesondere sind die Gesichts- und Nackenregion in bis zu 60 % der Fälle betroffen. Fazial ist das Karzinom häufig an der Unterlippe lokalisiert. Weitere betroffene UV- exponierte Areale sind Handrücken, Unterarme und Unterschenkel. Auch an den Schleimhäuten und Übergangsschleimhäuten entwickeln sich spinözelluläre Karzinome, wie das Vulvakarzinom, Peniskarzinom, Zungengrundkarzinom und das Mundschleimhautkarzinom.

Histopathologisch wachsen die großen, zytoplasmareichen Tumorzellen in Strängen über die Basalmembran der Epidermis hinweg invasiv in tiefere Gewebeschichten und infiltrieren das Korium. Innerhalb der Tumorzapfen bilden die den Stachelzellen ähnlichen entarteten Zellen Keratohyalin, sodass es zu einer konzentrischen Schichtung der sogenannten Hornperlen kommt. Neben den allgemeinen Malignitätskriterien wie atypischen Mitosen, Hyperchromasie der Zellkerne und Zellkernpolymorphie ist beim Spinaliom insbesondere eine starke immunologische Abwehrreaktion der Tumorumgebung diagnostisch hinweisend: In der peritumoralen Dermis sind klassischerweise Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten angeordnet (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie 2005). Je nach Tumordifferenzierung liegen vermehrt Kern- und Zellpleomorphien vor, die typische Keratinozytenschichtung ist nicht mehr vorhanden (Kerl et al. 2003). Histologisch werden verschiedene Subtypen differenziert, welche sich in ihrem biologischen Verhalten und der Tendenz

zur Metastasierung unterscheiden. Hierzu zählen das konventionelle invasive Plattenepithelkarzinom, das akantholytische/ pseudoglanduläre Plattenepithelkarzinom, das bowenoide Plattenepithelkarzinom, das pleomorphe Plattenepithelkarzinom, das verruköse Plattenepithelkarzinom und das spindelzellige Plattenepithelkarzinom (Lohmann et al. 2001). Das desmoplastische Spinaliom stellt eine seltene Sonderform dar, welche mit einer starken peritumoralen Stromareaktion sowie einer hohen Rate an Lokalrezidiven sowie Metastasen einhergeht (Velazquez et al. 2010).

Pathogenetisch spielen bei Plattenepithelkarzinomen verschiedene UV-induzierte Genmutationen eine ursächliche Rolle (Black et al. 2003). Häufig weisen Spinaliome Thymindimere im p53 Gen auf (etwa 90 %, Brash et al. 1991) sowie eine Überexpression des p53 Proteins (Rhim et al. 1995). P53 fungiert in gesunden Zellen als Tumorsuppressor und hat regulatorische Funktionen im Zellzyklus, der Apoptose und DNA- Reparatur. Mutationen im p53 Gen führen zu einer unkontrollierten Proliferation der Keratinozyten und verhindern eine effiziente Reparatur von DNA-Schäden. Allerdings stellt die Tumorinitiation von Spinaliomen einen kumulativen karzinogenetischen Prozess dar, bei welcher weitere Gene Mutationen aufweisen, die eine maligne Zellentartung begünstigen (Boukamp 2005, Buzzell 1996).

Hierzu zählen unter anderem Mutationen in Proto- Onkogenen der ras- Superfamilie, welche in bis zu 20 % der Fälle nachgewiesen werden können (Boukamp 2005). Proteine der ras- Familie gehören zu den G- Proteinen, welche intrazelluläre Prozesse wie Wachstum, Metabolismus und Differenzierung beeinflussen und so im Rahmen einer Mutation zu unkontrolliertem Zellwachstum führen (Pierceall et al. 1991).

Anhand Histologie, Tumorgroße, Infiltrationstiefe in Millimetern, Lokalisation, Differenzierungsgrad, perineuraler und perivaskulärer Infiltration sowie einer vorliegenden Immunsuppression werden die Spinaliome entsprechend in die Kategorien „high- grade“ und „low- grade“ Karzinome eingeteilt (Yanofsky et al. 2011). Die zwei wichtigsten Prognosemarker stellen die Tiefenausdehnung des Karzinoms sowie der Differenzierungsgrad der Zellen (gut, intermediär, schlecht

differenziert) dar: Je größer die histologisch messbare Tumordicke und je geringer die Differenzierung, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung (Petter et al. 2000). Bei einer Tumordicke von < 2 mm spricht man auch von „no- risk“ Karzinomen, da diese fast nie metastasieren. „Low- risk“ Tumore mit einer Tiefenausdehnung von 2 – 6 mm metastasieren in bis zu 6%, wobei die „high- risk“-Karzinome mit einer Dicke von > 6 mm bereits eine Rate von 20 % aufweisen (Braun-Falco, Dermatologie und Venerologie 2005).

Das Therapieregime orientiert sich am vorliegenden histologischen Subtyp sowie der Ausbreitungscharakteristik. Die Heilungsraten liegen bei kleineren Tumoren (2 -3 cm Größenausdehnung) bei etwa 90 %. Die Therapie der ersten Wahl stellt hierbei die chirurgische Exzision in toto mit histopathologischer Schnitttrandkontrolle dar (Gurudutt et al. 2011). Bei superfiziellen, kleinen Karzinomen sind die Kürettage und Kryotherapie als Therapiealternativen anerkannt (Tull et al. 2008). Bei Patienten höheren Alters, Inoperabilität, Non – in - sano Resektion oder bei Rezidivtumoren besteht zudem eine Indikation zur Strahlentherapie (Gurudutt et al. 2011, Braun-Falco, Dermatologie und Venerologie 2005). Bei metastasiertem Zustand oder ausgedehntem Befund ist eine Chemotherapie indiziert, welche als Monotherapie mit Methotrexat oder als Polychemotherapie erfolgen kann, wobei die Remissionsraten bei der Kombinationstherapie höher liegen. Die Ansprechraten liegen bei bis zu 80 %, dennoch ist die Behandlung nicht kurativ (Miller et al. 2007).

Neuere Therapieformen sehen Wissenschaftler in der Anwendung von monotherapeutischen Vitamin D- Analoga oder in Kombination mit Retinoiden. Diese konnten bereits bei verschiedenen bösartigen Erkrankungen wie Brustkrebs und Leukämie, aber auch bei kanzerösen und präkanzerösen Hauterkrankungen wie aktinischen Keratosen, kutanen T- Zell- Lymphomen sowie Basalzellkarzinomen Erfolge erzielen (Welsh 1997, Welsh 1994, Majewski et al. 1994). Das Wirkprinzip besteht in der Induktion des programmierten Zelltods (Welsh et al. 1994) sowie einer Hemmung der Zellproliferation durch 1,25 (OH)₂D (Reichrath et al. 2004). Ein weiterer möglicher zukunftssträchtiger Therapieansatz stellt in Analogie zu den Basalzellkarzinomen die Inhibition der CYP24A1 dar, welche in Spinaliomzellen häufig

überexprimiert vorliegt (Reichrath et al. 2004). Durch eine therapeutische Hemmung dieses Enzyms könnte eine Effektivitätssteigerung der antiproliferativen Eigenschaften von appliziertem oder endogenem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ermöglicht werden.

2.4. Die aktinische Keratose

Bei der aktinischen Keratose, welche auch Keratosis actinica, Keratosis senilis oder solare Keratose genannt wird, handelt es sich nach der heutigen wissenschaftlichen Auffassung um die präinvasive Form eines Spinalioms und stellt somit ein Carcinoma in situ dar (Röwert- Huber et al. 2007, Oster- Schmidt et al. 2003, Heaphy et al. 2000, Lober et al. 2000). Diese Hautveränderung wurde bereits 1869 vom Wiener Dermatologen Neumann beobachtet und später durch den Pariser Dermatologen Dubreuilh präzise in Abgrenzung zur Verruca seborrhoeica als „hyperkératose précancéreuse“ bezeichnet (Dubreuilh 1896).

Sie entwickelt sich spontan auf gesunder Haut infolge einer längeren UV Exposition in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis und der Eigenempfindlichkeit der Haut (Rossi et al. 2007). Vor allem sonnenempfindliche, hellhäutige Menschen mit geringer Bräunungstendenz (Fitzpatricktyp I-III) haben ein erhöhtes Risiko, aktinische Keratosen zu entwickeln (Rossi et al 2007, Babilas et al. 2003). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Marks et al. 1988), ebenso Menschen im höheren Lebensalter. In der hellhäutigen Bevölkerung liegt die Prävalenzrate bei über 70- Jährigen bei etwa 80 % und bei über 40- Jährigen der nördlichen Hemisphäre bei etwa 15 % (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie 2005, S.1261, Marks et al. 2003). In Australien liegen die höchsten Prävalenzraten. Dort sind bis zu 50 % der über 40- Jährigen betroffen (Ko 2010).

In experimentellen und epidemiologischen Modellen wurde die chronische Belastung mit UV- Strahlung als ursächlicher pathogenetischer Faktor bestätigt. UVB- Strahlung (280 – 320 nm) stellt hierbei den schädigenderen Anteil des UV- Spektrums dar, da

diese Mutationen der epidermalen DNA (Thymin- Dimere, Babilas et al. 2003) sowie eine Herabsetzung der zelleigenen DNA- Reparatursysteme bewirkt, welche die Karzinogenese befördern. Diese Schäden können durch UVA- Strahlung (320 - 400 nm) noch verstärkt werden (Berking et al 2002). Menschen mit beruflich hoher Sonnenbelastung wie Seeleute, Bauarbeiter und Bauern, aber auch Freizeitsportler, sind somit besonders prädestiniert, eine aktinische Keratose über die Jahre hinweg zu entwickeln (Rossi et al.2007). Weitere chemische und physikalische Triggerfaktoren sind analog zum Spinaliom bekannt: Hierzu zählen die ionisierende Strahlung, Infrarotstrahlung, Kohlenwasserstoffe, Arsen, Teer, photosensibilisierende Medikamente und iatrogene Immunsuppressiva (Babilas et al. 2003).

Im Rahmen von hereditären Syndromen wie der Xeroderma Pigmentosum, dem Bloom- Syndrom, dem Albinismus, dem Cockayne- Syndrom und dem Rothmund- Thomson- Syndrom besteht eine genetische Prädisposition gegenüber der Entwicklung aktinischer Keratosen (Babilas et al. 2003).

Bei etwa 10 % der betroffenen Individuen entwickeln sich diese innerhalb von 10 – 25 Jahren zum invasiven Plattenepithelkarzinom weiter (Salasche 2000). Das Risiko des Progresses zu einem Spinaliom ist eng an die Immunkompetenz geknüpft: Transplantierte und anderweitig immunsupprimierte Patienten zeigen häufig ausgedehnte Herde aktinischer Keratosen, welche eine sehr schnelle Progression zur Malignität aufweisen (Ilyas et al. 2005).

Aktinische Keratosen treten fast ausschließlich an chronisch lichtexponierten Hautbereichen wie der Stirn, Glatze, Nasenrücken, Ohrmuscheln, Wangen, Handrücken und Unterarme auf, wobei die Dermatose singulär, aber auch multipel lokalisiert sein kann. Das klinische Erscheinungsbild stellt sich je nach Entwicklungsgrad äußerst variabel dar. Initial imponiert die aktinische Keratose als erythematöser, oval-rundlicher oder unregelmäßig geformter Herd, welcher jedoch stets scharf begrenzt und häufig mit Teleangiectasien durchzogen ist. Die Oberfläche lässt sich rau palpieren. Initial beträgt der Durchmesser häufig nur wenige Millimeter, kann jedoch auch eine Größe von 2 cm erreichen. Dieses frühe Stadium entspricht dem erythematösen Typ.

Im weiteren zeitlichen Verlauf wird die Oberfläche zunehmend dicker und weist eine Hyperkeratose mit gelblichem oder grauschwarzem bis schmutzig – braunem Horn auf. Die angrenzende Haut zeigt oftmals einen entzündlichen Saum. Dieser klinische Befund wird als hyperkeratotischer Typ klassifiziert.

Weitere Formen der AK sind der Cornu- cutaneum- Typ, welcher hauptsächlich bei Männern an der Ohrhelix auftritt und der pigmentierte Typ, welcher vor allem auf den Handrücken zu finden ist (Moy 2000).

Neben dem spezifischen klinischen Hautbefund der aktinischen Keratose finden sich meist generelle Zeichen der sonnenbelasteten Altershaut wie multiple De- und Hyperpigmentierungen, ein Elastizitätsverlust sowie vermehrt Teleangiektasien (Babilas et al 2003). Meist sind die betroffenen Lokalisationen symptomlos, teilweise klagten die Patienten jedoch über Juckreiz, Brennen oder auch Spannungsgefühle (Braun- Falco, Dermatologie und Venerologie 2005, S.1262, Babilas et al. 2003).

Histologisch finden sich atypische Keratinozyten in den unteren Schichten der Epidermis. Die fehlende Ausreifung und Differenzierung der Zellen resultiert in den superfiziellen Zelllagen in einer Parakeratose und Hyperkeratose, welche jedoch Bereiche der follikulären Ostien ausspart. Hier liegt meist eine Orthokeratose vor. Dieser Wechsel zwischen pathologischer und physiologischer Verhornung stellt sich bei der HE- Färbung als sogenanntes „pink and blue“ Phänomen dar, welches sich typischerweise bei der aktinischen Keratose nachweisen lässt (Steinkraus, Aktinische Keratosen (Carcinoma in situ) 2004, Ko 2010, Anwar et al. 2004). Die dermalen Gefäßstrukturen sind häufig von lymphozytären und histiozytären Infiltraten umgeben.

Je nach Ausprägungsgrad der einzelnen histologischen Charakteristika werden 5 histologische Subtypen unterschieden: Hypertroph, Atroph, Bowenoid, Pigmentiert und Akantholytisch (Ko 2010).

Auf genetischer Ebene wurden in den Zellen aktinischer Keratosen bisher UV-induzierte Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 nachgewiesen, welche zu einer Dysfunktion der DNA- Reparaturmechanismen, des Zellzyklusarrests und der

Apoptoseinduktion führen (Berner 2005). Infolgedessen kommt es zu einer unkontrollierten Zellproliferation und einem Wachstum der atypischen, potentiell neoplastischen Keratinozyten (Anwar et al. 2004). In immunhistochemischen Untersuchungen konnte Hodges et al. 2002 eine erhöhte Expressionsrate des Tumorsuppressorproteins p16 in aktinischen Keratosen nachweisen. Das vom CDKN2A Gen kodierte p16 stellt über die Bindung von CDK4 einen weiteren Kontrollmechanismus des Zellzyklus vom Übergang der G1- Phase in die Synthesephase dar. Wissenschaftler vermuten eine durch UV- Strahlung induzierte Mutation des CDKN2 Gens, welche zu einem Funktionsverlust des p16 Proteins und somit zu einer ungebremsten Zellproliferation führt (Baqazqoitia et al. 2010).

Therapeutisch stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Je nach Lokalisation und Größe der Läsion sowie der individuellen Compliance des Patienten sind immunologische, chemische, physikalische und Kombinationsverfahren indiziert. Am häufigsten wird die Kryotherapie angewandt, welche sich durch eine hohe Heilungsrate auszeichnet (Babilas et al. 2003). Weitere physikalische Behandlungsmaßnahmen sind die Kürettage, Shave- Exzision und Laser- Ablation. Bei hoher Läsionenzahl stellen das Zytostatikum 5- Fluorouracil, die immunologischen Therapien mit Imiquimod oder Diclofenac- Gel sowie die photodynamische Therapie (PDT) geeignete Heilungsverfahren dar. Ein Großteil dieser Therapieformen führt jedoch durch Nebenwirkungen wie Schmerzen, Narbenbildung und lokaler Hautreaktionen zum vorzeitigen Therapieabbruch durch den Patienten.

Einige Studien zeigten, dass die topische Anwendung von Vitamin D-Analoga eine zukunftssträchtige Therapiealternative bei aktinischen Keratosen darstellen kann, welche mit lokal antiproliferativen und prodifferenzierenden Effekten einhergeht. Seckin et al. (2009) zeigte einen statistisch signifikanten Rückgang der Anzahl aktinischer Keratosen bei Probanden, welche über 12 Wochen calcipotriolhaltige Creme auf aktinische Keratosen einer Gesichtshälfte applizierten (Seckin et al. 2009). In einer anderen Studie wurde bei Patienten mit aktinischen Keratosen oder hellem Hautkrebs eine Kombination aus Isotretinoin und systemischen Calcitriol angewandt, was zu einer partiellen oder kompletten Remission der Läsionen führte (Majewski et

al. 1994). Dieser Erfolg konnte jedoch in einer Studie an immunsupprimierten nierentransplantierten Probanden nicht bestätigt werden. Hierbei wurde eine topische Kombinationstherapie sowie eine Monotherapie mit dem Vitamin A Säure Derivat ATRA (*all-trans retinoic acid*) und einer Calcipotriol-haltigen Creme über 6 Wochen angewandt (Smit et al. 2002). Wissenschaftler vermuten jedoch, dass dieser fehlende Benefit durch die Immuninkompetenz dieser Probandengruppe zu erklären ist und diese Patientengruppe eher ein schnelles und stark wirkendes Therapieregime benötigen (Seckin et al. 2009).

2.5. Vitamin D

2.5.1. Struktur, Synthese und Abbau von Vitamin D

Die Gruppe der D Vitamine, auch Calciferole genannt, umfasst verschiedene lipophile Verbindungen, welche Sterinderivate darstellen und konjugierte Trienverbindungen aufweisen. Hierzu zählen unter anderem das Ergocalciferol (Vitamin D₂), welches durch pflanzliche Nahrungsmittel internalisiert wird und das Cholecalciferol (Vitamin D₃). Die traditionelle Bezeichnung „Vitamin“ ist hier jedoch nicht vollkommen korrekt. Vitamine werden per definitionem vom Körper für den Erhalt lebenswichtiger Funktionen benötigt und müssen mit der Nahrung zugeführt werden, da der Organismus selbst nicht zur ihrer Synthese befähigt ist. Der tägliche Bedarf an Vitamin D (D₂ als auch D₃) beträgt beim Erwachsenen etwa 5-10 µg. Dieser wird dem Körper zwar auch aus tierischen Nahrungsmitteln zugeführt (etwa 15 – 30 % des Gesamtbedarfs), der größte Anteil des Vitamin D wird jedoch vom Organismus endogen bereit gestellt. In den Keratinozyten der Epidermis entsteht unter Einfluss von UVB- Strahlung bei einem Wirkmaximum von 302 nm Vitamin D₃ (Glossmann 2010, Lehmann et al. 2004). Das Ausgangsprodukt der Synthese stellt hierbei das 7-Dehydrocholesterol (7- DHC) dar, welches in den Hepatozyten und Enterozyten durch das Enzym Cholesterindehydrogenase aus Cholesterin generiert wird und anschließend über die Blutbahn zu den Keratinozyten transportiert wird. In einer photochemischen, nicht- enzymatischen Reaktion wird hier aus 7- DHC durch

Spaltung des B- Ringes Prävitamin D₃ synthetisiert, welches nachfolgend in einer temperaturabhängigen Isomerisierungsreaktion zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) überführt wird (Linnemann 2005, Flockerzi 2009). Vitamin D₃ wird in allen epidermalen Schichten gebildet. Die höchsten Konzentrationen von 7- DHC liegen jedoch in den Strata spinosi und basales, welche den Hauptsyntheseort darstellen (Bender 1992). Innerhalb einer Stunde produzieren 20 cm² der Haut unter UVB- Exposition in etwa den Tagesbedarf an Vitamin D.

Zur Aktivierung muss das Vitamin D noch zweifach hydroxyliert werden. Über die Blutbahn wird es an Carrierproteine wie VDBP (*vitamin D-binding protein*) gebunden zur Leber transportiert. Hier erfolgt der erste Aktivierungsprozess durch ein Cytochrom P450- abhängiges Enzym, die CYP27A1 (25- Hydroxylase), welche Vitamin D am Kohlenstoffatom C25 zum Calcidiol (25 –Hydroxycholecalciferol, 25(OH)D) hydroxyliert. Diese Reaktion wird durch eine Produkthemmung des Enzyms reguliert. Nachfolgend wird 25(OH)D ebenfalls über VDBP gebunden zu den Nieren und anderen Geweben transportiert und dort durch die CYP27B1 (1 α - Hydroxylase) an Position C1 zum hormonell aktiven 1,25(OH)₂D (1,25- Dihydroxycholecalciferol, auch Calcitriol genannt) hydroxyliert. Dieser enzymatische Schritt wird durch Parathormon, einem erniedrigten Calcium- sowie Phosphatspiegel im Blut und einer niedrigen Konzentration an zirkulierendem 1,25(OH)₂D gefördert (Norman 2008). Analog zur zweifachen Hydroxylierung von Vitamin D₃ zum 1,25(OH)₂D₃ wird auch das Vitamin D₂ (Ergocalciferol) zum aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D₂ hydroxyliert. Insofern verwendet man allgemein die Schreibweise 1,25(OH)₂D gemeinsam für D₂ und D₃. 1,25(OH)₂D, welches intra- aber auch extrarenale Funktionen ausübt, wird zu > 99% proteingebunden über die Blutbahn zu den Zielgeweben wie den Knochen, dem Gastrointestinaltrakt und der Nebenschilddrüse befördert. Das primäre Transportprotein stellt das VDBP dar, wobei etwa 12 – 15 % der Vitamin D Metabolite über Albumin sowie Lipoproteine transportiert wird (Speeckaert et al. 2006). 1,25(OH)₂D fungiert als Ligand des Vitamin D-Rezeptors (VDR), welcher von den meisten Geweben exprimiert wird.

Die Inaktivierung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wird durch die CYP24A1 (24-Hydroxylase) katalysiert, welche neben anderen Hydroxylierungen den entscheidenden Abbauschritt durch eine Hydroxylierung des Kohlenstoffatoms an Position 24 einleitet. Das entstehende inaktive Endprodukt, die Calcitronsäure, wird letztendlich über die Galle ausgeschieden. Bei einem Überangebot von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimuliert es seinen eigenen Abbau durch eine Aktivierung der CYP24A1 (Zierold et al. 1994).

2.5.2. Physiologische Funktionen des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

Die wichtigste Aufgabe des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist die Erhaltung eines stabilen Kalzium- und Phosphatspiegels im Organismus. Hierfür sind ausreichende Serumspiegel essentiell, welche in einem Normbereich von 30 – 60 ng/ml von $25(\text{OH})\text{D}$ liegen. Der langfristige Vitamin-D-Status wird über $25(\text{OH})\text{D}$ bestimmt, da dieses die längste Halbwertszeit aller Vitamin D Metabolite über 4 Wochen aufweist. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ führt über Ligandenbindung am VDR zu einer vermehrten oder verminderten Expression verschiedener Genprodukte, welche am Kalziumhaushalt beteiligt sind (Lips 2006). Zur Regulation der Kalziumhomöostase sind koordinierte Interaktionen zwischen der Niere, dem Darm, der Nebenschilddrüse sowie dem Knochen essentiell, welche durch ein Zusammenspiel der Hormone $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, Parathormon (PTH) und Calcitonin moduliert werden (Anderson et al. 2003).

Wirkungen am Darm:

Bei einer niedrigen Serumcalcium- und Phosphatkonzentration induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ im Dünndarm eine Steigerung der Kalzium- und Phosphatabsorption. Die aktive Kalziumaufnahme unterliegt einem dreischrittigen Vorgang, an dem der intrazelluläre Kalziumtransporter Calbindin, lumenseitige epitheliale Kalziumkanäle (ECaC) sowie kapillarseitige Kalzium-Pumpen beteiligt sind, deren Expression VDR- vermittelt durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gesteigert werden (Okano et al. 2004).

Wirkungen am Knochen:

Das Knochenskelett, in welchem permanent dynamische Umbau-, Abbau- und Aufbauvorgänge erfolgen, stellt für den menschlichen Organismus das größte Kalziumdepot dar. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist essentiell für die Entwicklung eines mineralisierten Knochenskeletts (Brown et al. 1999). In Abhängigkeit des Serumspiegels fördert es sowohl den Aufbau als auch den Abbau von Knochenmatrix. Studien haben gezeigt, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Mineralisation des Knochens durch Stimulation der Differenzierung und Proliferation von Osteoblasten sowie deren Synthese von alkalischer Phosphatase, Osteocalcin und Kollagen Typ I reguliert (Matsumoto et al. 1991, Reichel et al. 1989). In tierexperimentellen Studien an Ratten zeigten Boyce und Weisbrode 1985 eine Zunahme der Knochenmatrix durch die externe Zufuhr von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ innerhalb weniger Tage.

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Kalzium- und Phosphatspiegels induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Knochenresorption durch eine Stimulation der Osteoklastengnese. Promyelozyten und Monozyten des Knochenmarks werden durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ indirekt zur Osteoklastendifferenzierung stimuliert, indem es in Osteoblasten die Expression des Differenzierungsfaktors RANKL erhöht (Suda et al. 1995).

Wirkungen an der Niere:

Die wichtigsten Funktionen in der Niere sind die Hemmung der eigenen Synthese durch eine Suppression der CYP27B1 sowie die Induktion der eigenen Degradation durch Stimulation der CYP24A1 (Brown et al. 1999). Des Weiteren stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Kalziumabsorption, indem es die Expression von Kalziumkanälen und des Kalziumtransportproteins Calbindin im proximalen Nierentubulus induziert. Am distalen Tubulus fördert es PTH- abhängig die aktive Reabsorption von Kalzium und Phosphat (Anderson et al. 2003, Yamamoto et al. 1984, Brown et al. 1999).

Wirkungen an der Nebenschilddrüse:

Das in den Nebenschilddrüsen synthetisierte Parathormon (PTH) sowie das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ beeinflussen direkt die Kalziumhomöostase, wobei PTH vor allem eine

schnelle Regulation des Serumspiegels beeinflusst und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die langfristige Stabilität des Serumkalziumspiegels bewirkt (Brown et al. 1999). Beide Hormone haben dabei gegenseitige regulatorische Effekte. Durch Aktivierung der renalen CYP27B1 stimuliert PTH die Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Brenza et al. 1998). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ unterdrückt demgegenüber die Sekretion und Synthese von PTH, indem der Vitamin D- Rezeptor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Komplex die Transkription des PTH Gens supprimiert. Additiv hierzu hemmt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ das Wachstum der parathyroidalen Zellen (Cantley et al. 1985, Szabo et al. 1989). Ein Mangel an $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dagegen führt zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse sowie zum sekundären Hyperparathyreoidismus.

2.5.3. Extrarenale Synthese

Neben den Zellen des Nierentubulus konnte eine Enzymaktivität der CYP27B1 und somit die Möglichkeit der extrarenalen lokalen Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in Zellen folgender Organe nachgewiesen werden: Keratinozyten der Epidermis, Prostata, Pankreas, Nebenschilddrüse, Endothel, Colon sowie in Adenozyten der Glandula mammaria. Das unter dem Einfluss von Zytokinen generierte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ entfaltet an diesen Geweben und angrenzenden Zellen autokrine sowie parakrine regulatorische Wirkungen. Es wirkt antiproliferativ, prodifferenzierend, reguliert die Zellfunktion, die Apoptose und die Immunmodulation. So wird beispielsweise die Entzündungsreaktion durch eine Downregulierung von IL-2 und IL-12 gehemmt (Norman 2008, Lehmann et al. 2004, Lips 2006). Des Weiteren steigert es die myokardiale Kontraktilität sowie Insulinproduktion und inhibiert die Reninsynthese (Holick 2007).

2.5.4. Bedeutung von Vitamin D für die Haut

Der VDR kann von allen epidermalen Keratinozyten exprimiert werden, sodass die Haut als eines der Zielorgane von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gilt und Therapien mit Vitamin D Analoga genomische Wirkungen ausüben können. In experimentellen und klinischen

Studien wurde jedoch nachgewiesen, dass eine Serumkonzentration von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bei 10^{-11} mol/l bis 10^{-10} mol/l nicht ausreicht, um hormonelle Wirkungen über den von Keratinozyten exprimierten VDR auszuüben (Matsumoto et al. 1991, Prystowski et al. 1996). Keratinozyten sind in dieser Hinsicht jedoch autark und können durch die zelleigene CYP27A1 und CYP27B1 sowohl 7-DHC als auch $25(\text{OH})_2\text{D}$ und aktives $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ synthetisieren. Dieser autonome Vitamin D Stoffwechsel konnte mehrmals sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden (Lehmann et al. 2000, Lehmann et al. 2003). Das so entstehende $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wirkt intrakrin und parakrin über die zahlreichen Calcitriol - sensiblen Gene der Keratinozyten. Umgebende Zellen werden hierbei parakrin hinsichtlich der Zelldifferenzierung, Proliferation und anderen biologischen Prozessen beeinflusst (Lehmann et al. 2004). Die epidermalen Zellen stellen somit sowohl Syntheseort als auch die Ziellokalisation von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dar.

Interessant hierbei ist, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dosisabhängig gegenläufige Effekte erzielt: Hohe Konzentrationen über 10^{-8} mol/l führen zu einer kompletten Hemmung der Proliferation (Bikle et al. 1991, Gniadecki et al. 1996), während niedrige Dosierungen von Vitamin D- Analoga die Proliferation in vitro fördern (Bollag et al. 1995, Gniadecki 1996, Lehmann et al. 2004). Die Grundlagen dieses ambivalenten Effekts konnten bisher noch nicht gänzlich geklärt werden, jedoch scheint der VDR eine essentielle Rolle hierbei einzunehmen (Holick et al. 1999). Die antiproliferativen und prodifferenzierenden Effekte auf Keratinozyten macht man sich bisher vor allem in der topischen Therapie mit dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Analogon Calcipotriol bei hyperproliferativen Erkrankungen wie Psoriasis und Morphea zu Nutze. Calcipotriol weist hierbei die gleiche Bindungsaffinität wie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ am VDR bei gleichzeitig minimalen kalzämischen, nicht- genomischen Effekten auf.

2.5.5. Bedeutung von Vitamin D bei multiplen Erkrankungen

Ein Mangel an Vitamin D führt bei Erwachsenen zur Osteomalazie, welche in Folge einer Demineralisation des Knochens mit diffusen Skelettbeschwerden und einer

abnormen Weichheit der Knochen einhergeht. Bei Kindern kommt es bei einer Unterversorgung von Vitamin D zur Rachitis, einem Krankheitsbild, welches erstmals 1645 durch den englischen Arzt Daniel Whistler beschrieben wurde. In Folge des gestörten Kalzium- und Phosphatstoffwechsels wird der Knochen ungenügend mineralisiert. Die Kinder weisen Schädelverformungen, Wachstumsstörungen, Muskelschwäche und Krämpfe auf. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckte der amerikanische Biochemiker Elmer McCollum letztendlich durch Analyse des angewandten kurativen Heilmittels Lebertran das Vitamin D (Rafter 1987).

Vitamin D nimmt mit seinen nichtkalzämischen Effekten einen wichtigen Einfluss auf die Initiation und Progredienz weiterer Erkrankungen. Ein Mangel an Vitamin D wird nach neuestem Erkenntnisstand in engem Zusammenhang mit Lungenerkrankungen wie Asthma, COPD und dem Bronchialkarzinom gesehen (Herr et al. 2011). Auch bei Autoimmunerkrankungen wie M. Crohn, Multipler Sklerose (Cantorna 2011), Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoider Arthritis, M. Behçet, Dermatomyositis, Lupus erythematoses (Cutolo 2009) und Systemischer Sklerodermie konnte eine Assoziation mit einer Unterversorgung an Vitamin D konstatiert werden (Pelajo et al. 2010, Orbach et al. 2007). Auch in verschiedenen Studien zur Herzinsuffizienz (Zitennan et al. 2003) sowie der kognitiv dysfunktionellen Alzheimererkrankung (Dickens et al. 2011) wurden ein niedriger Vitamin D-Spiegel als pathogenetischer Faktor diskutiert.

2.5.6. Bedeutung von Vitamin D bei Krebserkrankungen

Weltweit untersuchen Wissenschaftler die Rolle von Vitamin D in der Entstehung sowie der möglichen Prävention multipler Krebserkrankungen. Hierbei wurden insbesondere der Einfluss der UV-Strahlung und der damit verbundenen Vitamin D Synthese als auch die Serumspiegel von 25(OH)D näher analysiert. Hoffman war der erste, welcher bereits 1915 eine Assoziation zwischen der Mortalität bei Krebserkrankungen und der Sonnenexposition aufdeckte (Holick 2008). Bisher konnte in diversen Studien für Tumorentitäten wie Brustkrebs, Eierstockkrebs, Prostatakrebs, Darmkrebs, Pankreaskrebs, Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphom gezeigt werden,

dass das Krebsrisiko in sonnenärmeren Klimazonen gegenüber sonnenreicheren Klimazonen höher ist (Freedman et al. 2002, Grant et al. 2006). In einer australischen Longitudinalstudie zum Prostatakarzinom verhielten sich die Inzidenzraten invers zur Sonnenexposition, sodass Regionen mit hoher Sonnenbelastung die niedrigsten Inzidenzen aufwiesen (Loke et al. 2011). Luscombe et al. zeigte ebenfalls diesen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko sowie einem früheren Erkrankungsbeginn bei geringerer Sonnenexposition. In einer amerikanischen Follow-up Brustkrebs Studie wurde bei Probandinnen mit einer hohen Sonnenexposition eine Risikoreduktion von 25 – 65% festgestellt (John et al. 1999). Diese Korrelation steht im Einklang mit den Ergebnissen von weiteren Autoren wie Garland et al., welcher eine Risikoreduktion von 50% für Frauen im sonnigeren Südwesten gegenüber Frauen im sonnenärmeren Nordosten der USA nachwies. Auch eine Vitamin D reiche Nahrung konnte das Risiko einer malignen Brusterkrankung reduzieren (John et al. 1999). Eine supplementäre tägliche Einnahme von 1100 I.E. von Vitamin D₃ in Kombination mit Kalzium konnte in einer 4- Jahres-RCT- Studie an postmenopausalen Frauen das allgemeine Krebsrisiko signifikant senken (Lappe et al. 2007). Epidemiologischen Studien zufolge geht konkordant hierzu ein niedriger Serumspiegel von 25(OH)D (< 20 ng/ml) mit einem 30-50% erhöhten Risiko für Darmkrebs, Prostatakrebs und Brustkrebs einher (Garland et al. 2006, Gorham et al. 2005, Feskanich et al. 2004).

2.5.7. Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs *single nucleotide polymorphisms*)

Polymorphismen stellen allgemein Genvarianten dar, die mit einer Häufigkeit von über 1 % in einer Population vorkommen. Es handelt sich also nicht um einmalige Mutationen, sondern um vererbare Ausprägungen, welche funktionell bedeutsam sein können. Bei Einzelnukleotidpolymorphismen (*SNPs, single nucleotide polymorphisms*) liegen Polymorphismen einzelner Nukleotide im Bereich der DNA vor. Es kommt zu einem Austausch einzelner Basen, welche eine Änderung der Basensequenz hervorrufen. Etwa zwei Drittel aller SNPs entstehen in Folge eines Basenaustauschs von Cytosin zu Thymin.

Die Beschreibung eines SNP erfolgt nach internationaler Nomenklatur durch eine Kombination von Buchstaben und Zahlen. Hierbei bezeichnen die Zahlen die Lokalisation des SNP im jeweiligen Gen, die Buchstaben stehen für eine der vier Basen. Ein SNPs mit der Bezeichnung G4825A hat insofern an der Position 4825 des Gens einen Austausch der Base Guanin zu Adenin.

Da das menschliche Genom als diploider Chromosomensatz angelegt ist, bei dem pro Gen jeweils ein mütterliches und ein väterliches Allel vorliegt, gibt es drei mögliche Genotypen: homozygot Wildtyp (WT/WT), homozygot SNP (SNP/SNP) und heterozygot (WT/SNP).

Das molekularbiologische datenverarbeitende Institut *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) hat eine Datenbank für Einzelnukleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphism database*, dbSNP) erstellt, welche sämtliche Informationen über die jeweiligen genetischen Varianten öffentlich abrufbar wiedergibt (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Um inhaltliche Überschneidungen und Widersprüche zu vermeiden, wird für jeden SNP eine sogenannte refSNP- Nummer (rs-Nummer) erstellt, welche ebenfalls zur Zitierung des SNPs verwendet wird.

Das Genom des Menschen enthält etwa 10 Millionen SNPs, welche jeweils statistisch alle 300 – 400 Basenpaare vorkommen. Je nach Lokalisation können diese SNP funktionelle Konsequenzen ausweisen (Brookes 1999), wobei dies insgesamt nur etwa 1% der humangenetischen SNPs betrifft. Diese Polymorphismen treten insbesondere in Exons oder regulatorischen Genabschnitten von Introns auf (*regulatory SNP*), bei denen es zu einer modulierten Genexpression kommen kann. Ein codogener SNP führt durch Basenaustausch zu einer veränderten Aminosäure im Protein, wodurch sich Auswirkungen auf den Zellstoffwechsel ergeben können.

Der Großteil der SNPs hat jedoch keinen Einfluss auf den Organismus (*silent SNP*), da diese in Introns lokalisiert sind oder der jeweilige Basenaustausch für die gleiche Aminosäure codiert. Wissenschaftler vermuten, dass die Individualität eines Menschen vor allem durch SNPs bedingt ist. Neben der phänotypischen Ausprägung

nehmen die Polymorphismen Einfluss auf Alterung, den Metabolismus von Medikamenten, den Stoffwechsel und das Risiko, bestimmte Erkrankungen zu erleiden.

2.5.8. Der Vitamin D-Rezeptor

Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) wird zur Superfamilie der intranukleären Rezeptoren gerechnet, welche die Steroidhormonrezeptoren, die Schilddrüsenhormonrezeptoren sowie den Retinoid-X-Rezeptor beinhalten (Kliewer et al. 1992). Der VDR wird von den meisten Zellen exprimiert, darunter auch von Keratinozyten und Tumorzellen (Baker et al. 1988, Reichrath et al 2004). Durch Liganden aktiviert, fungiert er als Transkriptionsfaktor und induziert oder hemmt somit die Transkription von Zielgenen wie Osteocalcin, Osteopontin, Calbindin und der 24-Hydroxylase (Lips 2006).

Das VDR Gen umfasst über 100 Kilobasen und befindet sich auf Chromosom 12q12-14 (Baker et al. 1988). Es weist 8 proteinkodierende Exons (2-9) sowie Promotor und regulatorische Genabschnitte (1a-1f) auf, wodurch ein vielfältiges Spektrum an gewebsspezifischen Proteinprodukten ermöglicht wird (Denzer et al. 2011). Um effektiv mit der DNA interagieren zu können, ist eine Heterodimerisation mit verschiedenen Hilfsproteinen, den Retinoid-X-Rezeptoren- α , β und γ , notwendig (Kliewer et al. 1992).

2.5.9. SNPs im Vitamin D-Rezeptor

Im VDR Gen konnten bisher mehr als 196 Polymorphismen in der 5'- Promotor Region, im Bereich der Exons 2 - 9 und der adenylat- und uridylatreichen 3'- UTR Region detektiert werden (Uitterlinden et al. 2004, Fang et al. 2005). Derzeit wurden jedoch nur wenige dieser Polymorphismen bezüglich des Auftretens von malignen Hauterkrankungen genauer analysiert. Ein Großteil der Genvarianten stellen Einzelnukleotidpolymorphismen mit noch unbekannter Funktion dar. Wissenschaftliche Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass einige VDR-

Polymorphismen aufgrund ihrer Lage im Bereich nicht kodierender Sequenzen an sich funktionslos scheinen, jedoch über enge Kopplung an andere funktionelle Polymorphismen des VDR- Gens wirksam werden können (Uitterlinden et al. 2004).

In meiner Studie wurden folgende 6 Einzelnukleotidpolymorphismen des VDR Gens auf Chromosom 12 mit den SNP- Assays von Applied Biosystems genauer untersucht:

- **rs731236** (Detektion auf dem *reverse strand*)
nach alter Nomenklatur der Restriktionsenzyme auch **Taq1** genannt. Der SNP befindet sich im Exon 9. Es handelt sich um eine stumme A/G Substitution mit A als Ursprungsallel auf dem *reverse strand*. Insgesamt resultiert ein stiller Codonwechsel von ATT zu ATC, bei dem in beiden Fällen die Aminosäure Isoleucin entsteht (Hustmeyer et al. 1993, Carless et al. 2008).
- **rs7975232** (Detektion auf dem *forward strand*)
auch **Apa1** genannt, ein SNP welcher im Intron 8 lokalisiert ist und somit zu keinem Aminosäureaustausch führt (Randerson-Moor et al. 2009, Carless et al. 2008). Es liegt eine C/A Substitution vor, wobei C das Wildtyp Allel darstellt.
- **rs739837** (Detektion auf dem *forward strand*)
auch **Bgl1** genannt, welcher sich in der 3'- UTR- Region des VDR Gens befindet und eine T/G Substitution detektiert, bei der T als Ursprungsallel gilt.
- **rs757343** (Detektion auf dem *reverse strand*)
detektiert eine C/T Basensubstitution in einem Intronabschnitt des VDR mit dem Wildtyp Allel C.
- **rs2107301** (Detektion auf dem *reverse strand*)
detektiert eine G/A Substitution in einem Intronabschnitt des VDR mit G als ursprünglichem Allel.
- **rs11574143** (Detektion auf dem *reverse strand*)
detektiert eine C/T Substitution im VDR Gen, wobei C als Wildtyp Allel gilt.

2.5.10. Das Vitamin D-Bindungsprotein

Das Vitamin D-Bindungsprotein (*vitamin D-binding protein, VDBP*) ist ein multifunktionelles α_2 -Globulin, welches den primären Transporter für Vitamin D Metabolite im Blutstrom darstellt. VDBP wird auch als gruppenspezifische Komponente (GC-Globulin) bezeichnet, gehört als Glykoprotein zur Familie der Albumine und wird vorwiegend in der Leber synthetisiert (Speeckaert et al. 2006). Neben seiner Funktion im Vitamin D Transport aktiviert VDBP Makrophagen, beeinflusst die Chemotaxis von Immunzellen und bindet Aktinmonomere sowie Fettsäuren (Chun 2012). Das VDBP Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 4 (4q12 - q13) und beinhaltet 13 Exons sowie 12 Introns mit einer Länge von über 35 kb. Das resultierende Genprodukt umfasst 458 Aminosäuren und weist ein Molekulargewicht von 52 – 59 kDa auf. Das Protein enthält zwei Bindungsstellen: eine Vitamin D bindende Domäne und eine Aktin bindende Domäne.

Die physiologischen Plasmaspiegel von VDBP liegen mit 300 – 600 $\mu\text{g/ml}$ deutlich über den Spiegeln von 25(OH)D, sodass lediglich 5 % der Bindungsstellen von VDBP mit Vitamin D Metaboliten besetzt sind. Das Transportprotein kann insofern als Puffer bei steigenden Konzentrationen von freien Vitamin D Metaboliten dienen und vor Vitamin D Intoxikationen schützen. Da die VDBP- Synthese in der Leber östrogenabhängig erfolgt, sind die VDBP- Spiegel bei Schwangeren sowie bei einer Östrogentherapie erhöht. Demgegenüber sind sie bei Lebererkrankungen, Nephrotischem Syndrom und Mangelernährung vermindert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2,5 Tage, wobei der Abbau des VDBP über multiple Proteasen erfolgt. Die Bindungsaffinität von VDBP ist für 25(OH)D, welches zu 88% an VDBP gebunden vorliegt ($K_a = 5 \times 10^{-8} \text{ M}$), größer gegenüber 1,25(OH)₂D ($K_a = 4 \times 10^{-7} \text{ M}$), welches zu 85 % an VDBP gebunden ist.

In wenigen Studien wurde bisher in vitro als auch in vivo nachgewiesen, dass die ungebundenen Formen von Vitamin D Metaboliten für Zielzellen jedoch besser zugänglich sind als der an VDBP gebundene Anteil (Speeckaert et al. 2006). Diese

Tatsache könnte die geringere Bindungsaffinität des biologisch aktiveren 1,25(OH₂)D erklären.

2.5.11. SNPs im Vitamin D-Bindungsprotein

Bisher konnten über 120 seltene Varianten identifiziert werden, wobei die drei bekanntesten genetischen Varianten des VDBP als GC1F, GC1S und GC2 bezeichnet werden, die eine unterschiedliche ethnische Häufigkeitsverteilung aufweisen. Sie unterscheiden sich in ihrer Primärstruktur lediglich an einer Aminosäureposition. Der GC1S- Genotyp kommt vor allem in der hellhäutigen europäischen Bevölkerung vor und enthält gegenüber dem GC1F- Genotyp, welcher am häufigsten in der afrikanischen Ethnie vorliegt, an der Position 416 ein Glutamat anstelle von Aspartat. Der vor allem in der kaukasischen Bevölkerung vorkommende GC2- Genotyp weist gegenüber GC1F an Position 420 die Aminosäure Lysin anstelle von Threonin auf. Laut Speeckaert et al. (2006) verfügt die GC1F Variante gegenüber dem GC1S Protein über eine schnellere Transportrate der Vitamin D Metabolite. Chun publiziert zudem, dass die VDBP Varianten unterschiedlich starke Bindungsaffinitäten gegenüber den beiden Vitamin D Metaboliten 1,25(OH₂)D und 25(OH)D aufweisen. Hierbei zeigt der GC1F Genotyp die größte Affinität, nachfolgend der GC1S Genotyp und der GC2 Genotyp mit der geringsten Bindungswahrscheinlichkeit. Diese differente geographische Verteilung der GC- Allelfrequenz könnte durch einen Selektionsdruck in Folge der geographisch unterschiedlichen UV-Exposition, der different ausgeprägten Hautpigmentierung und der unterschiedlich effizienten Vitamin D Synthese begünstigt worden sein.

In meiner Studie wurden folgende 2 SNPs im VDBP Gen auf Chromosom 4 genauer untersucht:

- **rs7041** (Detektion auf dem *reverse strand*)

lokalisiert eine missense A/C Substitution mit A als Wildtyp Allel. Durch einen resultierenden Codonwechsel von GAT zu GAG wird an Position 432 des Proteins anstelle von Aspartat die Aminosäure Glutamat eingebaut.

- **rs1155563** (Detektion auf dem *reverse strand*)

detektiert einen A/G Basenaustausch mit A als Wildtyp Allel.

2.5.12. Die CYP24A1 und die CYP27B1

Die CYP24A1 (24- Hydroxylase) wird in den Mitochondrien von VDR tragenden Zielzellen der Niere, des Darmes sowie der Knochen exprimiert und gehört als Monooxygenase zur Superfamilie der Cytochrom P450 Enzyme. Das codierende Gen befindet sich auf Chromosom 20. Das Genprodukt katalysiert neben anderen Reaktionsschritten eine 24- Hydroxylierung von 25(OH)D sowie 1,25(OH₂)D und führt somit zur Degradation der Vitamin D Metabolite zur Calcitronsäure, welche anschließend biliär sezerniert wird. Die CYP24A1 wird bei einem Überangebot von 1,25(OH₂)D im Sinne eines negativen Feedback Loops induziert, sodass die Wirkung des Vitamin D Metaboliten innerhalb der Zielzelle gedämpft wird (Jones et al. 2011). Die Enzymaktivität steht in Balance zur Aktivität der CYP27B1 (1 α - Hydroxylase), welche den letzten Aktivierungsschritt von 25(OH)D zu 1,25(OH₂)D in renalen sowie extrarenalen Zielzellen durch Hydroxylierung am C1 Atom katalysiert. Die enzymatische Aktivität wird hierbei durch 1,25(OH₂)D im Sinne einer Endprodukthemmung restringiert und durch PTH, Calcitonin sowie einen Calcium- oder Phosphatmangel gefördert (Takeyama et al. 2011). Die Monooxygenase CYP27B1 gehört wie die CYP24A1 zur Superfamilie der Cytochrom P450 Enzyme. Das codierende Gen befindet sich auf Chromosom 12.

In meiner Studie wurden folgende SNPs der CYP24A1 und der CYP27B1 genauer untersucht:

1 SNP im CYP24A1 Gen rs927650 auf dem Chromosom 20

- **rs927650** (Detektion auf dem *forward strand*)

detektiert eine C/T Substitution innerhalb des Introns mit C als Ursprungsallel.

1 SNP im CYP27B1 Gen auf dem Chromosom 12

- **rs4646536** (Detektion auf dem *reverse strand*)
detektiert eine G/A Substitution innerhalb eines Intronbereiches mit G als Wildtyp Allel.

2.5.13. Der Melanocortin 1-Rezeptor (MC1R)

Der Melanocortin 1-Rezeptor 1 ist ein 7- transmembranärer G- Protein-gekoppelter Rezeptor, welcher als Subtyp zur Gruppe der Melanocortinrezeptoren MC1 - 5 gehört und von Melanozyten exprimiert wird. Durch die Ligandenbindung von hypophysärem MSH (melanocyte-stimulating hormone) kontrolliert er die Melanogenese und stellt einen entscheidenden Faktor der individuellen Sonnensensitivität dar. Im menschlichen Organismus existieren 2 Hauptformen des Melanins: das schwarzbraune Eumelanin und das hellere gelblichrote Pheomelanin, welche als Photoprotektoren der Haut dienen. Der Hauttyp eines Menschen sowie die Färbung des Haares werden durch das Mischungsverhältnis dieser beiden Melanintypen beeinflusst. Durch die Bindung von MSH an den MC1R Rezeptor, welche unter anderem durch UV-Strahlung getriggert ist, wird dieser aktiviert und stimuliert in Folge die intrazelluläre Synthese von Eumelanin aus den Vorstufen Tyrosin über DOPA als auch Dopachinon. Allelvarianten des MC1R gehen mit einer geringeren Funktion einher, sind mit einer erhöhten Produktion von Pheomelanin assoziiert und führen zu einem helleren Haut- und rothaarigen Phänotyp, bei welchem auch häufig Sommersprossen und eine erhöhte Sonnenempfindlichkeit vorliegt. Der Rezeptor stellt somit eine wichtige Komponente in der individuellen Pigmentierung und UV-Toleranz dar.

Das intronlose MC1R Gen befindet sich auf Chromosom 16 am Genlocus q24.3 und umfasst in der Primärstruktur 317 Aminosäuren. Bisher konnten über 30 Allelvarianten identifiziert werden, welche die Grundlage der unterschiedlichen menschlichen Hautpigmentierung darstellen.

2.5.14. SNPs des MC1R

In meiner Studie wurden folgende 2 SNPs des MC1R Gens auf Chromosom 16 genauer untersucht:

- **rs1805007** (Detektion auf dem *forward strand*)
detektiert eine missense C/T Substitution, mit C als Wildtyp Allel. Durch den entstehenden Codonwechsel von CGC zu TGC enthält das resultierende Protein an Position 151 die Aminosäure Cystein anstelle von Arginin.
- **rs1805009** (Detektion auf dem *forward strand*)
lokalisiert eine missense G/C Substitution, bei welcher G das ursprüngliche Allel darstellt. Durch den resultierenden Codonwechsel von GAC zu CAC kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Aspartat zu Histidin an Position 294 des synthetisierten Proteins.

2.5.15. Bedeutung von Vitamin D und Gen-Polymorphismen für die Entstehung von Hautkrebs

Hautkrebs gehört zu den häufigsten Tumoren der kaukasischen Ethnie. Darunter gilt das Basaliom als die häufigste Neoplasie des Menschen, gefolgt vom Spinaliom und dem malignen Melanom. Als wichtigstes Karzinogen wird ultraviolette Strahlung angesehen, welche als wichtigster Risikofaktor für die Tumorgenese der kutanen Neoplasien NMSC und CMM gilt.

Einige wissenschaftliche Arbeiten bezüglich des malignen Melanoms kamen zu dem Schluss, dass eine mäßige Sonnenexposition und die hierdurch bedingt hohen 25(OH)D Spiegel einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate haben und auch mit einem geringeren Risiko für dessen Auftreten einhergehen (Rosso et al. 2008, Berwick et al. 2005). Dieser Widerspruch verdeutlicht die ambivalenten Eigenschaften von UV-Licht im Sinne von Protektion einerseits und schädigendem Einfluss

andererseits. Dennoch gilt der protektive Charakter von Vitamin D gegenüber Hautkrebs als erwiesen. UVR führt zwar zu DNA Schäden innerhalb der Zellen, ist demgegenüber aber auch essentiell für die Synthese von Vitamin D in der Haut, welches in seiner aktiven Metabolitenform $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in gesunden als auch malignen Hautzellen die Zellproliferation reguliert und die Zelldifferenzierung fördert.

Bereits in mehreren wissenschaftlichen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass der VDR sowohl in normalen als auch in maligne entarteten melanozytären Zellen exprimiert wird und in beiden Zelltypen das Wachstum durch Zugabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in vitro gehemmt werden kann (Ranson et al. 1988, Seifert et al. 2004). Zusätzlich konnte mit einer in vitro Zugabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Apoptose von malignen Melanozyten induziert werden.

In klinischen Studien mit Melanompatienten wurde dokumentiert, dass diese Population auffällig niedrige $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Serumspiegel aufwiesen und infolgedessen die Tumorprogression begünstigt sein könnte (Newton et al. 2006).

In den Arbeitsgruppen von Hutchinson (2000) und Santonicito (2007) wurde eine Assoziation zwischen VDR-Polymorphismen und dem Breslow Index detektiert. In einer weiteren Studie wurden immunsupprimierten Mäusen menschliche VDR- haltige Zellen eines malignen Melanoms implantiert (human derived CMM Xenograft) und anschließend auf den Einfluss von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an diesen Zellen im Vergleich mit VDR – negativen malignen Melanomzellen hin untersucht. Ausschließlich die VDR – positiven malignen Melanomzelllinien wurden durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in ihrer Proliferation gehemmt (Danielsson et al. 1998).

Der VDR wurde außer in normalen Keratinozyten auch in Basaliomzellen und Spinaliomzellen nachgewiesen (Reichrath et al. 2004). Zudem konnte in diesen Zellen eine verstärkte Expression des VDR sowie eine stärkere Expression an mRNA der 24-Hydroxylase, 25-Hydroxylase, 1α - Hydroxylase als auch eine höhere Aktivität dieser nachgewiesen werden (Reichrath et al. 2004, Mitschele et al. 2004, Kamradt et al. 2003). Aus diesen Ergebnissen kam man zu der Annahme, dass die lokale

Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und modulierte VDR Expression ein essentieller Faktor in der Wachstumsregulation von Spinaliomen darstellen könnte.

3. Material und Methodik

3.1. Verwendete Gewebe

3.1.1. Basalzellkarzinom-, Plattenepithelkarzinomgewebe und Gewebe aktinischer Keratosen

In der Studie wurde Patienten- DNA der Universitätsklinik Homburg aus formalinfixierten und in Paraffin gebetteten Tumorgewebsproben zur VDR-Polymorphismus Analyse extrahiert. Es handelt sich hierbei um Gewebeproben aus den Jahren 2005- 2009, bei denen durch die Dermatopathologen der Dermatologie des Universitätsklinikums Homburg die Diagnosen Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom oder aktinische Keratose gestellt wurden. Entscheidende Kriterien der Gewebeauswahl waren die Abwesenheit anderer Diagnosen sowie die Lagerungszeit der Gewebsblöcke.

Die Basalzellkarzinomgruppe umfasste 141 Individuen. Darunter waren 71,6 % (101) Männer und 28,4 % (40) Frauen. Die Plattenepithelkarzinomgruppe umfasste 125 Patienten. Darunter waren 76,8 % (96) Männer und 23,2 % (29) Frauen. Die Gruppe der aktinischen Keratosen beinhaltete 51 Individuen. Hierbei waren 76,5 % (39) Männer und 23,5 % (12) Frauen. Innerhalb der Basalzellkarzinomgruppe waren 20,6 % (29) der Patienten ≤ 60 Jahre und 79,4 % (112) > 60 Jahre alt. Innerhalb der Plattenepithelkarzinomgruppe waren 6,4 % (8) der Patienten ≤ 60 Jahre und 93,6 % (117) > 60 Jahre alt. In der Patientengruppe der aktinischen Keratosen waren 5,9 % (3) der Patienten ≤ 60 Jahre und 94,1 % (48) > 60 Jahre alt.

3.1.2. Blut gesunder Probanden

Eine Gruppe gesunder Probanden im Alter von 20 – 30 Jahren, welche sich freiwillig an der Studie beteiligen wollte, wurde bei den Analysen als gesunde Kontrollgruppe gewertet. Die Probandengruppe umfasste eine Anzahl von 400 Individuen, darunter waren 50 % (200) männlichen und 50 % (200) weiblichen Geschlechts.

3.2. Verwendete Geräte und Reagenzien

3.2.1. Anfertigung der Gewebeschnitte

- Mikrotom 2030 Reichert, Jung Heidelberg

3.2.2. DNA- Isolierung

- Zentrifuge: Z216 MK Hermle GmbH, Gosheim
- High Pure Filter Tubes: Roche, Mannheim
Polypropylen Tubes mit zwei Lagen Glasfaserfleece
(700 µl)
- Collection Tubes: Roche, Mannheim
Polypropylen Auffangröhrchen
(2 ml)
- Eppendorftubes Sarstedt, Rheinsbach
- 15 ml Flakons Cellstar
- Pipetten Abimed und Eppendorf, Langenfeld
- Wasserbad Julabo U3 Labora, Mannheim
- Heizblock 1102 Thermoblocker UniEquip, Freital
- Tiefkühltruhe Sanyo Ultra low, München

3.2.3. Konzentrationsbestimmung der DNA- Proben

- NanoVue™ Spectrophotometer GE Healthcare, Amersham
Biosciences

3.2.4. PCR- Ansatz

- Zentrifuge: Megafuge 1.0R Heraeus Instruments,
Osterode
- Mikrotiterplatten:
Micro Amp Fast 96- Well Reaction Plates (0,1ml) Applied Biosystems,
Darmstadt

- Abdeckfolien: Micro Amp Optical Adhesive Film Applied Biosystems,
Darmstadt
- Mehrkanalpipette: BioHit M10 VWR, Darmstadt
- Pipetten Abimed und Eppendorf,
Langenfeld

3.2.5. Real Time PCR und SNP Assay Analyse

- StepOnePlus™ Real Time PCR System Applied Biosystems,
Darmstadt

3.3. Verwendete Lösungen

3.3.1. Entparaffinierung der Gewebeblöcke

- 100 % Xylol
- 100 % Ethanol
- 80 % Ethanol
- 60 % Ethanol
- 40 % Ethanol

3.3.2. DNA- Isolierung

Die DNA– Isolierung wurde mit dem „High Pure Preparation Kit“ (Cat. No. 11 796828002) der Firma Roche durchgeführt.

- Tissue Lysis Buffer 4M Urea, 200mM Tris- HCl, 20 mM NaCl,
200mM, EDTA, pH 7,4
- Proteinase K 90 mg Lyophilisat
- Binding Buffer 6M Guanidin- HCl, 10mM Urea, 10mM
Tris- HCl, 20%, Triton[®]X-100 (v/v);
pH 4,4
- Inhibitor Removal Buffer 5M Guanidin-HCL, 20mM Tris- HCl, pH 6,6
nach Addition von 100% Ethanol im
Verhältnis 1:1,65

3.4.2. Entparaffinierung des Gewebes

Um den Paraffinanteil der Gewebeschnitte zu lösen, wurde eine im prozentualen Alkoholgehalt absteigende Alkoholreihe angewandt.

Zu Beginn wurden die Objektträger für 30 Minuten über Halterungen in einen Xylol- haltigen Behälter gegeben.

Anschließend wurden die Gewebeschnitte für jeweils 10 Sekunden in die Behälter der absteigenden Alkoholreihe eingetaucht: zuerst in 100 % Ethanol, darauffolgend in 80 % und 60 % Ethanol und zuletzt in 40 % Ethanol. Zum Abschluss wurden die Objektträger zweimal mit destilliertem Wasser gewaschen.

3.4.3. DNA Isolierung aus den kanzerösen und präkanzerösen Geweben

Von den Objektträgern wurde jeweils das tumorpathologische Areal mit einem Skalpell abgekratzt. Die Gewebeproben wurden anschließend jeweils in ein Eppendorftube übertragen und jeweils 200 µl tissue lysis buffer (Roche) sowie 40 µl Proteinase K hinzugegeben. Die Tubes wurden dann sorgfältig gemischt und über Nacht bei 37°C inkubiert.

Der darauffolgende Vorgang der DNA- Isolierung erfolgte streng nach dem Protokoll „*High Pure PCR Template Preparation Kit*“ (Cat. No. 11 796828002) der Firma Roche Mannheim.

Am Folgetag wurden nochmals je 20 µl Proteinase K in die Proben pipettiert und anschließend bei 55 °C für zwei Stunden inkubiert. Daraufhin wurden jeweils 200 µl *binding buffer* hinzugefügt und nach gutem Durchmischen für weitere 10 Minuten bei 70 °C inkubiert.

Im nächsten Schritt wurden je 100 µl Isopropanol jedem Eppendorftube hinzugegeben und die Proben erneut durchmischt.

Für die folgenden Zentrifugationen wurde jeweils ein Filtertube in einen Collectiontube gesetzt. Anschließend wurden die Probelösungen der Eppendorftubes in je einen Filtertube transferiert und bei 8000 rpm für eine Minute lang zentrifugiert. Die Collectiontubes wurden dann samt der

abzentrifugierten Inhalte verworfen, die Filtertubes wurden in neue Collectiontubes gesetzt.

Daraufhin wurden den Filtertubes jeweils 500 µl *inhibitor removal buffer* hinzugefügt, um einem Auswaschen der DNA bei den nachfolgenden Isolierungsschritten vorzubeugen.

Die Tumorproben wurden nun erneut bei 8000 rpm für eine Minute lang zentrifugiert und im Anschluss erneut die abzentrifugierten Lösungen mitsamt der Collectiontubes verworfen. Nachdem die Filtertubes wiederum in ein neues Collectiontube gegeben wurden, erfolgte eine Zugabe von 500 µl Waschpuffer und eine anschließende Zentrifugation mit 8000 rpm für eine Minute.

Der Waschschrift wurde dann wiederholt, sodass die DNA von Lösungsmittelresten befreit wurde. Nach erneutem Verwerfen führte man eine weitere Zentrifugation im *full speed* für 10 Sekunden durch, um restlichen Waschpuffer effizient zu entfernen. Abschließend wurden die Filtertubes in neue Eppendorftubes gesetzt und nach Zugabe von jeweils 100µl auf 70 °C vorgewärmtem Elutionspuffer nochmals eine Minute bei 8000 rpm zentrifugiert. Die eluierte DNA wurde dann im Anschluss bei 4 °C gelagert.

3.4.4. DNA Isolierung der gesunden Kontrollgruppe

Die DNA Isolierung der gesunden Probandenproben wurde von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mahlkecht im José Carreras Zentrum für Immun- und Gentherapie der Universitätsklinik Homburg durchgeführt. Hierbei wurde aus den venösen Blutproben der Probanden die jeweilige DNA mit dem „*High Pure PCR Template Preparation Kit*“ (Cat. No. 11 796828002) der Firma Roche Mannheim isoliert. Der Isolierungsvorgang erfolgte streng nach dem Protokoll. Die SNP- Messungen wurden in Analogie (siehe 3.4.9.) zu den Patientenproben im Labor der Dermatologischen Klinik des Universitätsklinikums Homburg mit der *StepOnePlus Real Time PCR* der Firma Applied Biosystems durchgeführt.

3.4.5. Konzentrationsbestimmung der DNA

Das Photometer diente als Medium zur Bestimmung der Konzentration und Reinheit von DNA. Das maximale Absorptionsspektrum von DNA und RNA liegt bei 260 nm, Proteine absorbieren dagegen bei 280 nm.

Um nun die Reinheit der DNA zu überprüfen, wurden die Extinktionen der DNA- Lösungen bei jeweils 260 nm und bei 280 nm gemessen. Im Anschluss wurde aus den beiden Werten der Quotient gebildet. Bei reiner DNA liegt ein Quotient E260 zu E280 von 1,8 vor.

Zum Zwecke der Konzentrationsbestimmung wurden die jeweiligen Extinktionen der DNA Probenlösungen bei 260 nm gegen den Elutionspuffer als Referenzwert photometrisch bestimmt.

Die somit erhaltenen quantitativen und qualitativen Werte der DNA dienten als Kriterium zur weiteren Untersuchung der Proben mit der *Step One Plus Real Time PCR*.

3.4.6. Herstellung des PCR- Reaktionsansatzes

Die Herstellung des PCR- Reaktionsansatzes erfolgte in Anlehnung an das *TaqMan® GTXpress™ Master Mix* Protokoll der Firma Applied Biosystems (PN 4402746).

Als Reaktionsmedium wurde für jede Tumorentität pro SNP- Assay – Analyse eine *96- Well- Fast- PCR- Plate* der Firma Applied Biosystems verwendet.

Initial wurden jeweils 2,5 µl des *TaqMan® GTXpress Master Mix*, 0,25 µl des zu untersuchenden *TaqMan® genotyping assay* und 1,25 µl destilliertes Wasser in die einzelnen Kammern pipettiert.

Im zweiten Arbeitsschritt wurden dann je 1 µl mit jeweils 10 ng DNA der eluierten Patientenproben einer Tumorentität mit einer Mehrkanalpipette zu dem Reaktionsmix in den Kammern pipettiert. Jeder PCR- Ansatz der Kammern umfasste somit letztendlich ein Volumen von jeweils 5µl.

Als Referenzwert der Messungen dienten 2 Kammern einer Platte, welche jeweils mit 5µl sterilem Wasser gefüllt wurden. Um optimale Voraussetzungen für die Reaktion des Master Mix mit der DNA zu schaffen, wurde die PCR

Platte nach dem Aufkleben einer Abdeckfolie (*Micro Amp Optical Adhesive Film*) zum Schutz vor einer möglichen Kontamination für einige Sekunden anzentrifugiert.

3.4.7. Überblick zur Polymerase Ketten Reaktion (PCR)

Die Polymerase Ketten Reaktion, welche 1983 vom amerikanischen Chemiker Kary Mullis entwickelt wurde, stellt eine biotechnologische Methode zur selektiven Amplifizierung von Nukleinsäuresequenzen dar. Der zu vervielfältigende Abschnitt kann entweder ein ganzes Gen oder nur den Teil eines Gens darstellen. Dabei können DNA- Sequenzen bis zu 1 kbp (1000 Basenpaare) synthetisiert werden. Zur Durchführung werden folgende Bestandteile benötigt:

- die Original DNA (*DNA- Template*), welche die DNA- Zielsequenz enthält
- Desoxyribonukleotide, welche von der DNA- Polymerase in den neuen DNA- Strang eingebaut werden
- eine hitzestabile DNA- Polymerase, welche den neuen DNA- Strang repliziert
- 2 Primer (Oligonukleotide), welche jeweils den Anfang und das Ende der zu vervielfältigenden DNA festlegen
- sowie Pufferlösungen, welche ein für die DNA- Polymerase adäquates Reaktionsmedium sichern

Die PCR läuft im sogenannten Thermocycler ab, einem Gerät, welches die für die einzelnen Reaktionsschritte benötigten Temperaturen präzise einstellt. Initial wird die DNA bei 90° C denaturiert, sodass die DNA- Stränge getrennt vorliegen. Bei etwa 55 – 60° C erfolgt die Anlagerung der Primer (Annealing) an die jeweilige Basensequenz der DNA. Anschließend beginnt die Elongationsphase, in der die DNA- Polymerase, am angelagerten Primer beginnend, zum DNA- Template komplementäre DNA- Stränge durch Anlagerung und Verknüpfung neuer Desoxyribonukleotide synthetisiert. Dieser Prozess findet bei einer Temperatur zwischen 68 – 72 ° C statt, jeweils

abhängig von der verwendeten Polymerase und der Länge der zu vervielfältigenden DNA- Sequenz.

Dieser dreiphasige Zyklus wird sequentiell etwa 40 bis 50 mal wiederholt. Somit erfolgt eine exponentielle Amplifizierung der DNA, mit der innerhalb kürzester Zeit große Mengen neuer DNA gewonnen werden können.

3.4.8. Real Time PCR

Die Real Time PCR stellt eine Variante der klassischen PCR dar, bei der während der Amplifizierung eine quantitative Bestimmung der synthetisierten DNA- Stränge erfolgt. Die Quantifizierung wird möglich durch Fluoreszenzmessungen am Ende eines jeden PCR-Zyklus. Hierfür werden n fluoreszenzmarkierte DNS- Sonden verwendet. Die emittierte Fluoreszenz nimmt somit proportional zu den neu synthetisierten DNA- Strängen zu.

3.4.9. *TaqMan Genotyping* mit der *StepOnePlus Real Time PCR*

Bei der in der Dissertation angewandten Real Time PCR mit dem *StepOnePlus* Gerät der Firma Applied Biosystems wurden mit Hilfe der *TaqMan assays* 12 verschiedene SNPs detektiert und die jeweils vorliegenden Allele messbar gemacht. Jeder spezifische SNP Ansatz enthielt 2 verschiedene fluoreszierende Farbstoffe, welche jeweils am 5` Ende von Allel 1 (Farbstoff VIC) oder am 5` Ende von Allel 2 (Farbstoff FAM) banden. Des Weiteren waren in jedem *assay* zwei genspezifische Primer enthalten sowie ein MBG (*minor groove binder*) und ein NFQ (*quencher*), welche keine Fluoreszenz abstrahlten. Diese optimierten die fluoreszenzbasierte Alleldetektion.

Während der Elongationsschritte des PCR Zyklus lagerten sich die fluoreszenzmarkierten *SNP assays* komplementär an die jeweiligen DNA-Sequenzen an. Pro Zyklus wurde die Zunahme der Fluoreszenzintensität gemessen und Amplifikationskurven erstellt, anhand derer die quantitative Bestimmung erfolgte.

Die DNA- Proben in den Reaktionsplatten wurden mit der *StepOnePlus Real Time PCR* unter Standardbedingungen nach folgendem Schema analysiert:

- In der Initialisierungsphase, der sogenannten *Pre- PCR- Read*, wurden die DNA Proben im Thermocycler für 30 Sekunden auf 25° C erwärmt.
- Im nachfolgenden *Holding stage* wurde die Temperatur für 20 Sekunden auf 95° C erhöht, sodass die Denaturierung der DNA-Doppelstränge erfolgen konnte.
- Im *Cycling stage*, welches 40 - mal durchlaufen wurde, fand die Primerbindung und Anlagerung der Nukleotide (Elongation) statt. Jeder einzelne Zyklus dauerte hierbei 2 Sekunden. Initial wurde die Temperatur für 3 Sekunden bei 95° C gehalten und anschließend für 20 Sekunden auf 60° C reduziert.
- Zuletzt erfolgte der *Post- PCR Read* bei 25° C für 30 Sekunden.

4. Ergebnisse

Um einen vergleichenden Überblick über die Verteilung der Allelausprägungen der 12 analysierten SNPs in der allgemeinen Bevölkerung zu erlangen, wurde eine gesunde Kontrollgruppe untersucht. Diese bestand aus 400 Probanden im Alter von 20 bis 30 Jahren.

In der Basalzellkarzinomgruppe wurden Gewebeproben von 141 Patienten, in der Gruppe der Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen wurden 125 und in der Gruppe der aktinischen Keratosen wurden 51 Gewebeproben analysiert.

Die statistischen Auswertungen der Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Allelkombinationen in den verschiedenen Genloki erfolgten in Form von Kreuztabellen. Insgesamt waren dies 161. Hierbei wurden die vier Fragestellungen nacheinander genauer analysiert:

1. Gibt es eine Assoziation zwischen Polymorphismen des Vitamin D-Systems und dem Auftreten von Basalzellkarzinomen, kutanen Plattenepithelzellkarzinomen sowie aktinischen Keratosen?
2. Haben weitere Faktoren wie Alter und Geschlecht einen Einfluss auf die Verteilung der Polymorphismen bei Basalzellkarzinomen, kutanen Plattenepithelkarzinomen oder aktinischen Keratosen und stellen diese somit einen Risikofaktor dar?
3. Haben die untersuchten Polymorphismen eine Auswirkung auf die Lokalisation der kutanen Tumore?
4. Gibt es bestimmte Genotypen, welche einen Malignitätsprogress von aktinischen Keratosen zu Plattenepithelkarzinomen begünstigen?

Initial wurde zur Klärung der ersten Fragestellung die allgemeine Verteilung der Allelkombinationen innerhalb der verschiedenen Genloki von allen drei Tumorgruppen und der Kontrollgruppe in einer gemeinsamen Tabelle miteinander verglichen. Im Anschluss daran erfolgten Einzelanalysen jeweils einer Tumorgruppe mit der Kontrollgruppe. Bei signifikant unterschiedlichen Verteilungen ($p < 0,05$) wurde danach eine diesbezügliche Risikoberechnung (Odds Ratio=OR) vorgenommen.

Die zweite Fragestellung hinsichtlich der Relevanz von Alter und Geschlecht als potentielle Einfluss- bzw. Risikofaktoren erfolgte für jeden einzelnen der zwölf Genloki

als Vergleich der Allelkombinationen zwischen der Kontrollgruppe und der jeweiligen Tumorgruppe. Zur Klärung der dritten Fragestellung, ob bestimmte Genotypen einen Einfluss auf die Lokalisation der kutanen Tumore haben, wurden analoge Berechnungen mit einzelnen Vergleichen jeweils einer Tumorgruppe mit der Kontrollgruppe vorgenommen. Auch bei der Klärung der zweiten und dritten Fragestellung wurden bei einer gegebenen statistischen Signifikanz anschließend Risikoberechnungen (OR) für den jeweiligen Genloкус vorgenommen.

Zuletzt wurden zur Klärung der vierten Fragestellung weitere vergleichende Analysen in den zwölf Genloki zwischen der Spinaliomgruppe und der Gruppe der aktinischen Keratosen durchgeführt. Das Ziel war hierbei, einen potentiellen Risikogenotyp aufzudecken, welcher einen malignen Progress von aktinischen Keratosen zu Plattenepithelkarzinomen begünstigt.

Die Berechnung der statistischen Signifikanz wurde bei allen Kreuztabellen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fisher vorgenommen. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen (exakter 2-seitiger Test nach Fisher $p < 0,05$) wurde zusätzlich das Odds Ratio (Quotenverhältnis) mit einem 95%-Konfidenzintervall $[x; y]$ berechnet und dadurch das jeweils vorliegende Risiko für die jeweilige Allelkombination definiert. Da eine OR Berechnung nur mit einer 2x2-Tabelle statistisch korrekt durchführbar ist, wurden hierfür die homozygoten Genotypen zu einer Gruppe zusammengefasst (homozygot Allel 1 + homozygot Allel 2). Die zweite Gruppe stellte die Gruppe der heterozygoten Genotypen dar. Ziel dieser Neugruppierung war es, klare Risikoaussagen bezüglich der heterozygoten gegenüber den homozygoten Genotypen treffen zu können. Die einzelnen neu formierten Gruppen wurden dann in der jeweiligen Tumorgruppe mit der Kontrollgruppe bezüglich der Genotypenverteilung verglichen und das OR berechnet. Diese Gruppenzusammenführung der homozygoten Genotypen hatte in einigen Fällen zur Folge, dass beim initialen Vergleich teilweise signifikante Unterschiede in der Allelverteilung vorlagen, welche nach dieser Gruppenbildung nicht mehr detektierbar waren.

Zuletzt wurde noch geprüft, ob die einzelnen signifikanten SNPs im Rahmen der Bonferroni Korrektur einem höheren Signifikanzniveau zuzuordnen sind ($p/\text{Anzahl der SNPs des betreffenden Gens}$).

Aufgrund des großen Datenvolumens sind die 161 Tabellen im Anhang (S.63-147) chronologisch aufgeführt.

Die Analysen der einzelnen 12 Genloki innerhalb des VDR (6 Genloki), VDBP (2 Genloki), CYP27B1 (1 Genlokus), CYP24A1 (1 Genlokus) sowie des MC1R (2 Genloki) ergaben bei der genaueren Analyse der ersten Fragestellung der Studie bei 6 SNP- Assays signifikant unterschiedliche Ergebnisse in der Verteilung der Allelkombinationen am jeweiligen Genort im Vergleich der Tumorgruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Die Genloki beinhalteten das VDR Gen, das CYP27B1 Gen und das MC1R Gen. Die Signifikanz war jedoch nicht immer in allen Tumorgruppen detektabel, sondern meist nur in einer Tumorentität im Vergleich mit den gesunden Probanden. Die nachfolgenden Berechnungen des OR zur Bestimmung des jeweils vorliegenden Risikos waren aufgrund aufgehobener Signifikanz infolge der nötigen Gruppenbildung der homozygoten Genotypen zu einer Gesamtgruppe nur noch in 3 der 6 Genloki signifikant, sodass für diese definitive Risiken für das Auftreten von kutanen Tumoren bei bestimmten Allelkombinationen angegeben werden können.

Beim VDR ergaben die Analysen der SNP- Assays rs11574143 in der BCC Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe und rs731236 (auch als Taq1 bezeichnet) in der Gruppe der PECA sowie AK gegenüber der gesunden Probanden eine signifikant unterschiedliche Verteilung ($p < 0,05$, ohne Bonferroni Korrektur).

Im rs11574143, welcher einen C/T Austausch im VDR Gen detektiert, lag ausschließlich in der BCC Gruppe eine unterschiedliche Verteilung der Allelkonfigurationen C/C, C/T und T/T vor ($p = 0.043$). Der heterozygote C/T Genotyp lag in der BCC Gruppe nur zu 9,2% vor, in der Kontrollgruppe dagegen zu 16,4%. Bei der nachfolgenden Risikoberechnung ergab sich ein OR von 0.52 [0,27; 0,98] der heterozygoten C/T gegenüber den homozygoten T/T sowie C/C Genotypen im Vergleich von BCC mit gesunden Kontrollen ($p = 0.046$). Somit haben Individuen, welche im VDR Gen am Genort des rs11574143 einen heterozygoten C/T Genotyp

aufweisen, ein etwa 48 % geringeres Risiko gegenüber den Homozygoten C/C und T/T Genotypen für das Auftreten eines Basalzellkarzinoms. Der heterozygote Genotyp kann folglich als ein schützender Faktor vor der Entwicklung eines Basalzellkarzinoms angenommen werden. Nach der Bonferroni Korrektur zur Minimierung des Alpha Risikos ist das Signifikanzlevel des rs11574143 durch einen p- Wert <0.0083 definiert (0,05/6, bei 6 SNPs des VDR). Die Genotypenverteilung des rs11574143 liegt somit außerhalb dieses höheren Signifikanzniveaus.

Bei der Gruppe der AK als auch den PECA ergab sich beim rs11574143 keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Genotypen.

Beim rs731236 des VDR Gens war in der PECA und AK Gruppe initial eine signifikant unterschiedliche Häufung der Genotypen A/G, A/A und G/G ($p=0.007$) festzustellen. Beim PECA lag der A/A Genotyp in 29,4% gegenüber 42,8% in der Kontrollgruppe vor. Bei der AK trat der A/A Genotyp mit einer Häufigkeit von 21,4% gegenüber der Kontrollgruppe mit einem Anteil von 42,8% auf ($p=0.009$). Bei der OR Berechnung stellte sich dieser signifikante Unterschied der Genotypenverteilung durch Gruppenbildung der beiden homozygoten Ausprägungen A/A und G/G zu einer gemeinsamen homozygoten Gruppe jedoch nicht mehr redundant dar (PECA $p=0.6$; AK $p=0.096$). Beim BCC war zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Diskrepanz in der Genotypenverteilung detektierbar.

In der SNP- Analyse des CYP27B1 Gens mit dem rs4646536 SNP Assay stellte sich die Verteilung von G/A, A/A, und G/G innerhalb der BCC Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant different dar. So kam die heterozygote G/A Allelkombination bei BCC zu 31% gegenüber 43,6% bei der Kontrollgruppe vor ($p=0.003$). In der anschließenden Risikoanalyse der BCC gegenüber der Kontrollgruppe ergab das OR einen Wert von 0.58 [0,38; 0,88] für die heterozygoten G/A Genotypen gegenüber den homozygoten G/G sowie A/A Genotypen ($p=0.011$). Auch in diesem Genloкус scheint folglich der heterozygote Genotyp protektiv vor einer Entwicklung von Basalzellkarzinomen zu sein: Individuen mit einer G/A Ausprägung an der Genposition des rs4646536 haben ein etwa 42 % geringeres Risiko gegenüber den homozygoten

Individuen bezüglich des Auftretens von Basalzellkarzinomen ($OR=0.58$). Bei den AK und PECA war die Verteilung nicht signifikant unterschiedlich.

Im MC1R Gen wies die SNP- Detektion mittels rs1805007 in der Gruppe der AK als auch der PECA signifikant unterschiedliche Allelkombinationen C/T, C/C und T/T im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Bei den PECA lag der heterozygote C/T Genotyp mit 16,0 % häufiger gegenüber nur 6,4% bei der Kontrollgruppe vor ($p=0.012$). Das OR betrug 2.76 [1,26; 6,05] im Vergleich der heterozygoten C/T Genotypen gegenüber den Homozygoten ($p=0.011$). Bei den AK war diese Diskrepanz des C/T Genotyps mit einem höheren Anteil von 30,4% im Vergleich zu 6,4 % bei der Kontrollgruppe noch deutlicher ($p=0.000$). Das OR betrug hierbei 6.36 [2,65; 15,28] im Vergleich der Heterozygoten gegenüber den Homozygoten ($p=0.011$). Die Genotypenverteilungen von AK und PECA liegen somit beide innerhalb des höheren nach Bonferroni korrigierten Signifikanzniveaus von $p<0.025$ und suggerieren somit eine starke Assoziation des SNPs mit dem Auftreten der kanzerogenen Veränderungen.

Gemäß dieser Daten scheint die heterozygote C/T Allelkombination am Genort des rs1805007 ein Risikogenotyp darzustellen, bei welchem sowohl ein höheres Risiko für aktinische Keratosen als auch ein 2,8-fach höheres Risiko für das Auftreten eines Plattenepithelzellkarzinoms gegenüber den Homozygoten vorliegt. Beim BCC war die Verteilung der Allelkombinationen nicht signifikant unterschiedlich zu den Kontrollgruppen.

Bei der weiteren SNP- Analyse des MC1R Gens mit dem rs1805009 stellte sich die Verteilung von der G/C, G/G und C/C Genotypen beim BCC und PECA gegenüber den Kontrollproben ebenfalls initial signifikant unterschiedlich dar. Beim BCC betrug der Anteil vom G/G Genotyp 92,3% gegenüber 97,2% bei den Kontrollen ($p=0.012$). Beim PECA kam G/G in 92% der Fälle gegenüber 97,2% der Fälle bei den Kontrollen vor ($p=0.024$). Bei der nachfolgenden Berechnung des OR bei den BCC und PECA war dieser signifikante Unterschied der Genotypenverteilung jedoch nicht mehr festzustellen. Bei den AK war zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang in der Verteilung der Genotypen mit dem Auftreten der Präkanzerose darstellbar.

Bei der genaueren Untersuchung eines eventuellen Zusammenhangs des Geschlechts bezüglich der Genotypenverteilung innerhalb der einzelnen Tumorguppen (Fragestellung 2) ergab sich lediglich in einem SNP Assay ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Individuen. Im rs2107301, welcher eine G/A Substitution im VDR Gen detektiert, war die Verteilung von A/A, G/A sowie G/G im Geschlechtervergleich der Gruppe der aktinischen Keratosen signifikant different. Die G/G Allelkombination kam in der weiblichen Patientengruppe mit 66,7% häufiger gegenüber nur 41,7% bei den männlichen Individuen vor ($p=0.039$). Die Signifikanz war bei der OR Berechnung und bei der Bonferroni Anpassung mit einem errechneten Signifikanzniveau von $p<0.0083$ jedoch nicht weiter darstellbar. Die BCC und PECA Gruppen wiesen keine signifikant unterschiedlichen Verteilungen der Genotypen im rs2107301 auf.

Die Analysen bezüglich des Alters (≤ 60 , > 60 Jahre) und den Allelkombinationen innerhalb der 12 Genloki in den einzelnen Tumorentitäten zeigten keine differenten Verteilungsgegebenheiten. Diese Tatsache kann jedoch auch darin begründet sein, dass die Fallzahl in der Gruppe der Patienten ≤ 60 Jahren deutlich geringer war als die Gruppe der Patienten > 60 Jahren und aufgrund dessen keine Signifikanz nachzuweisen war.

Die Untersuchungen der dritten Fragestellung bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Genotypenverteilung in den 3 Tumorentitäten und der Lokalisation im Sinne von chronisch sonnenexponiert versus nicht chronisch sonnenexponiert ergaben keinen Hinweis auf einen möglichen Einfluss der Allelausprägung gegenüber den Tumorlokalisationen. Keine der Analysen ergab signifikante p-Werte.

In den Analysen eines potentiellen Genotyps, welcher einen Progress von aktinischen Keratosen zu Spinaliomen begünstigt (Fragestellung 4), waren innerhalb des rs1805007 des MC1R Gens signifikante Unterschiede zwischen PECA und AK in der OR Berechnung nachweisbar. Initial war der Unterschied mit einem p-Wert von 0.074 knapp nicht signifikant in der Verteilung von C/T, C/C sowie T/T Genotypen im Vergleich von AK und PECA. Bei der OR Berechnung zeigte sich eine schwache Signifikanz mit einem p-Wert von 0.05 und einem OR von 2.3 [1,04; 5,11] des C/T

Genotyps der AK gegenüber des C/T Genotyps der PECA. Nach der Bonferroni Anpassung mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.025$ liegt die Verteilung jedoch außerhalb des statistisch aussagekräftigen Bereichs. Diese Berechnung stellt somit eher eine Tendenz dar, aus welcher man vermuten kann, dass Individuen mit einer aktinischen Keratose und einem heterozygoten C/T Genotyp am Genlokus rs1805007 innerhalb des MC1R Gens gegenüber den Homozygoten seltener einen Progress zu einem Plattenepithelzellkarzinom aufweisen.

Diese Erkenntnis scheint zunächst im Widerspruch mit der obigen Konstatierung zu stehen, dass heterozygote C/T Genotypen in diesem Genlokus rs1805007 ein 6,4-fach erhöhtes Risiko für aktinische Keratosen aufweisen. Es lässt sich jedoch aufgrund dieser beiden Ergebnisse folgende Schlussfolgerung ziehen: Der heterozygote Genotyp beinhaltet zwar ein höheres Risiko zur Entwicklung von aktinischen Keratosen, diese können jedoch als zeitlich stabil angesehen werden und zeigen eine geringere Tendenz zur malignen Entartung zu Plattenepithelzellkarzinomen gegenüber den Homozygoten.

Zusammenfassend konnte also bezüglich der Genese von Basaliomen festgestellt werden, dass heterozygote Genotypen sowohl am Genlokus des rs11574143 (VDR Gen, C/T, p -Wert=0,046 OR=0.52) als auch im rs4646536 (CYP27B1 Gen, G/A, p =0.011 OR=0.58) mit einem 48% bzw. 42% geringeren Risiko gegenüber den Homozygoten für die Tumorentstehung einhergehen und somit als protektive Faktoren vor einer BCC Entstehung angesehen werden können.

Demgegenüber geht bei der Entstehung von Spinaliomen eine Heterozygotie im rs1805007 mit einem 2,8-fach höheren Risiko gegenüber den Homozygoten einher und gilt somit als Risikofaktor (MC1R Gen, C/T, p =0.011, OR=2.76).

Dies gilt ebenso für die Entwicklung von aktinischen Keratosen, bei welchen die Heterozygotie im rs1805007 (MC1R Gen, C/T, p =0.000 OR=6.36) mit einem 6,4-fach höheren Risiko einhergeht und auch hier als Risikofaktor angesehen werden kann.

5. Diskussion

Bisher gab es nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen über die Assoziation von genetischen Varianten des Vitamin D Systems mit dem Auftreten von Basaliomen, Spinaliomen oder aktinischen Keratosen.

Mit dieser Studie sollte diese Relevanz genauer analysiert werden.

Hierbei zeigte sich eine signifikante inverse Assoziation zwischen dem heterozygoten C/T Genotyp im rs11574143 VDR Polymorphismus und dem Auftreten von Basaliomen. Das Risiko für ein BCC war beim heterozygoten C/T Genotyp im Vergleich mit den beiden Homozygoten T/T und C/C deutlich vermindert (OR=0.517 [0.27; 0.98], p=0.046). Dies suggeriert eine mögliche Schutzfunktion des heterozygoten Genotyps, was eventuell auf eine alternierte Rezeptorfunktion zurückzuführen ist. Der rs11574143 ist in der adenylat-und uridylatreichen (AUUUA) 3'UTR Region des VDR lokalisiert, welche die mRNA Stabilität und VDR Expression beeinflusst. SNPs in dieser Region waren in in vitro Studien mit einer erhöhten mRNA Stabilität und einer erhöhten VDR Gentranskription assoziiert. Es lässt sich insofern vermuten, dass der heterozygote Genotyp durch eine erhöhte VDR Transkription und dadurch verstärkte 1,25(OH)₂D Wirkung als Schutzfaktor gegenüber der Entwicklung von BCC wirkt.

Genetische Varianten im rs11574143 konnten bisher auch im Zusammenhang mit dem Risiko für Prostatakrebs detektiert werden. In der Fall-Kontrollstudie von Ahn et al. (2009), bei welcher 749 Fälle von Prostatakarzinomen mit 781 Kontrollen verglichen wurden, zeigte sich bei Individuen mit heterozygotem G/A Genotyp und niedrigem 25(OH)D Spiegel eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Prostatakarzinomen (OR=2.53 [1.52;4.19], p trend 0.0007).

Die generelle Annahme, dass der VDR Rezeptor eine entscheidende Rolle in der Initiation von hellem Hautkrebs darstellt, wurde unter anderem in Studien an VDR knock out Mäusen bestärkt. Hierbei wurde gezeigt, dass eine orale

Zufuhr des Karzinogens 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) in VDR (-/-) Mäusen zur Entstehung von Basaliomen beiträgt. In VDR (+/+) Mäusen kam es unter gleichen Expositionsbedingungen jedoch zu keiner BCC Genese (Zinser et al. 2002).

In der hiesigen Studie zeigte der heterozygote Genotyp (G/A) des rs4646536 im CYP27B1 ein 58% geringeres Risiko für das Auftreten von Basaliomen gegenüber den Homozygoten (OR=0.58 [0,38; 0,88], p=0.011). Bijlsma et al. (2006) konnte in in vitro Untersuchungen an Mausfibroblasten bezüglich des bei Basaliomen häufig mutierten *hedgehog pathways* nachweisen, dass die smo Inhibition via des Oncogens Ptch1 durch einen Ptch1 abhängige Transfer von 3 β -hydroxysteroiden Provitamin D₃ nach intrazellulär erfolgt. Vitamin D₃ hat das Potential, smo durch direkte Bindung zu inhibieren und somit die Signalkaskade mit der Aktivierung von Gli und der Transkription von Zielgenen zu unterdrücken. Hierbei bewirkte eine zusätzliche UV- Exposition der Zellen eine Steigerung der inhibitorischen Funktion des Ptch1 über eine durch UV – Licht gesteigerte Synthese von Vitamin D₃. Hierzu analoge Daten zeigte die Studie von Uhmann, Hahn et al. (2011), bei welcher antitumorale Effekte von Calcitriol in vitro und in vivo bezüglich des Wachstums und der Proliferation von BCC in Ptch1 mutierten Mäusen nachgewiesen wurden. Hierbei erfolgte die Tumordinhibition durch 2 Wege: zum Einen durch eine VDR unabhängige direkte Unterdrückung des *Hedgehog-signaling pathways* durch Bindung von smo, zum Anderen durch die Induktion des VDR und der damit einhergehenden BCC Zelldifferenzierung.

In Verknüpfung mit den Forschungsergebnissen von Bijlsma et al. und Hahn et al. kann die Feststellung eines niedrigeren BCC Risikos bei Heterozygoten im rs4646536 in meiner Studie darin begründet sein, dass das Vorliegen beider Allele im CYP27B1 mit einer effektiveren 1,25(OH)₂D Synthese einhergeht, welche die smo Inhibition sowie die damit implizierte Kontrolle von Proliferation und Apoptose gewährleistet. Zudem sind auch die prodifferenzierenden Effekte über den VDR verstärkt.

Genetische Varianten im rs4646536 des CYP27BB1 zeigten sich bisher in Studien an Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose und Diabetes mellitus Typ I als relevant.

In der MS- Studie von Sundqvist et al. (2010) wurde der Zusammenhang mit genetischen Varianten im CYP27B1 an einer schwedischen Kohorte untersucht, wobei 2158 Fälle und 1759 Kontrollen ausgewertet wurden. Hierbei wurde eine Assoziation des rs4646536 und den damit in hohem Linkage Disequilibrium (LD) stehenden rs10877012 und rs10877015 mit p-Werten von 0.01, 0.01 und 0.0035 detektiert. Die suppressive Wirkung des Vitamin D auf das adaptive Immunsystem wird hierbei durch eine verminderte Reifung von T-Zellen und dendritischen Zellen, einem Ausgleich des Verhältnisses von Th1 zu Th2 Zellen zu Gunsten der Th2 Zellen, einer Steigerung der suppressiven Funktion der regulatorischen T- Zellen sowie einer verminderten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen vermittelt. In der Fall-Kontrollstudie an einer englischen Kohorte wurde von Bailey et al. (2008) ebenfalls unter anderem der rs4646536 in Assoziation mit Diabetes mellitus Typ I (DM I) analysiert. Dabei wies das variante T Allel ein erhöhtes Risiko für das Vorkommen von DM I auf ($p=0.0071$; $OR=1.08$, 95%[1.02-1.14]). Der T/T Genotyp war ebenfalls mit $p=0.01$ in diesem Zusammenhang signifikant assoziiert. Aus diesen und weiteren signifikanten Ergebnissen des in LD stehendem rs10877012 wurde bei Vorliegen des Risikoallels (T;C) eine verminderte Aktivität der 1α - Hydroxylase und einer folglich verminderten Synthese von aktivem 1,25(OH)D vermutet.

In der vorliegenden Studie konnte neben der Relevanz von VDR und CYP27B1 Polymorphismen die Bedeutung von genetischen Varianten im MC1R Gen als Risikofaktoren für die Entstehung von Spinaliomen und aktinischen Keratosen festgestellt werden. Diese kanzerösen bzw. präkanzerösen Hautveränderungen traten bei Vorliegen des heterozygoten C/T Genotyps im rs1805007 gehäuft auf.

Auch Nan et al. (2011) kam in seiner genomweiten Assoziationsstudie zur Genese von SCC, BCC und malignem Melanom mit SNP- Assays im Bezug zu SCC zu analogen Endwerten. Hierbei war das Vorliegen des heterozygoten C/T Genotyps im rs1805007 signifikant mit dem Risiko eines SCC assoziiert (OR=1.46 [1.17–1.82], p Trend=0.002), wobei 784 Fälle und 2026 Kontrollen in der SCC Untersuchung vorlagen. In der Gruppe der BCC mit 1426 Fällen und 4845 Kontrollen zeigte das T Allel eine starke Assoziation mit der Tumorentität (OR=1.55 [1.45–1.66] p= 4.3×10^{-17}).

Auch in der Untersuchung des rs1805007 an 586 Melanomfällen und 2026 Kontrollen erwies sich das variante T Allel als Risikoallel (OR=1.63 [1.32, 2.01]; p= 6.0×10^{-6}). In dieser Studie zeigte der SNP rs1805007 also sowohl mit NMSC als auch mit MSC eine große Assoziation.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Bastiaens et al. (2001). In dieser Untersuchung wurden 453 Patienten mit Spinaliomen und nodulären sowie superfiziellen Basaliomen gegenüber 385 Gesunden in Bezug auf verschiedene MC1R Varianten (Asp84Glu, His260Pro, Asp294His, Val60Leu, Val92Met, Arg142His, Arg160Trp, Arg163Gln) hin analysiert. Diese beinhaltete mit Arg151Cys unter anderem auch den rs1805007. Heterozygote Individuen mit einem varianten und einem Wildtyp Allel hatten im Vergleich mit den Wildtyp Homozygoten ein erhöhtes SCC Risiko (OR= 2.24) sowie ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von nodulären und multifokalen BCC (OR=1.36, OR=1.90).

Eine mögliche Erklärung hierfür liegt im Zusammenhang der Auswirkung des MC1R auf den individuellen Hauttyp. So haben dunklere Hauttypen mit einer stärkeren Hautpigmentierung und einem höheren Melaniningehalt eine geringere Eindringrate von UVB Strahlung in die Haut. Einerseits minimiert dies zwar das Risiko von UV-Strahlen induzierten DNA Schäden, andererseits vermindert dies jedoch ebenso die UVB abhängige Synthese von Vitamin D in den Keratinozyten im Vergleich mit helleren Hauttypen. Man könnte also vermuten, dass der heterozygote Genotyp im MC1R Gen einen dunkleren Hauttyp bedingt und somit durch den höheren Melaniningehalt der Haut die

endogene Vitamin D Synthese nur bei hohen UVB Werten adäquat vollzogen werden kann und folglich bei diesen Genotypen eine Tendenz zum Vitamin D Mangel vorliegt, welcher wiederum die Kanzerogenese von SCC und AK fördert.

Aus all diesen neuen Erkenntnissen heraus lässt sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Einfluss von bestimmten Polymorphismen des Vitamin D Systems und MC1R Gens und dem Auftreten von Basalzellkarzinomen, Plattenepithelzellkarzinomen und aktinischen Keratosen annehmen sowie die dargestellten individuellen Risiken für bestimmte Allelkombinationen konstatieren. Calcitriol spielt nach diesen Studienerkenntnissen und den Ergebnissen der genannten Studien eine zentrale Rolle bei der Tumorgenese von NMSC und stellt somit ein mögliches potentes und effektives Medium in der Therapie von NMSC dar.

Weitere Studien auf diesem Gebiet sind wünschenswert und notwendig, um die Genese der Tumore noch besser verstehen zu lernen und daraus mögliche Therapiestrategien entwickeln zu können.

6. Anhang

6. Allelkombinationen der Polymorphismen bei Basaliomen, Spinaliomen und aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

6.1. Allelkombinationen von Polymorphismen im VDR Gen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	47	13	82	142
		% innerhalb von Gruppe	33,1%	9,2%	57,7%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	45	9	70	124
		% innerhalb von Gruppe	36,3%	7,3%	56,5%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	18	2	31	51
		% innerhalb von Gruppe	35,3%	3,9%	60,8%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	152	27	186	365
		% innerhalb von Gruppe	41,6%	7,4%	51,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	262	51	369	682
		% innerhalb von Gruppe	38,4%	7,5%	54,1%	100,0%

Kreuztabelle 1: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs2107301 , p-Wert =0.534

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	68	40	32	140
		% innerhalb von Gruppe	48,6%	28,6%	22,9%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	50	47	28	125
		% innerhalb von Gruppe	40,0%	37,6%	22,4%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	21	20	9	50
		% innerhalb von Gruppe	42,0%	40,0%	18,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	163	89	100	352
		% innerhalb von Gruppe	46,3%	25,3%	28,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	302	196	169	667
		% innerhalb von Gruppe	45,3%	29,4%	25,3%	100,0%

Kreuztabelle 2: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs7975232 , p-Wert= 0.089

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	13	120	8	141
		% innerhalb von Gruppe	9,2%	85,1%	5,7%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	19	107	0	126
		% innerhalb von Gruppe	15,1%	84,9%	,0%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	9	42	0	51
		% innerhalb von Gruppe	17,6%	82,4%	,0%	100,0%

Kontrolle	Anzahl	58	285	10	353
	% innerhalb von Gruppe	16,4%	80,7%	2,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	99	554	18	671
	% innerhalb von Gruppe	14,8%	82,6%	2,7%	100,0%

Kreuztabelle 3: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs11574143, p-Wert=0.030

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe Basaliom	Anzahl		26	109	6	141
	% innerhalb von Gruppe		18,4%	77,3%	4,3%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	21	103	2	126
	% innerhalb von Gruppe		16,7%	81,7%	1,6%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		11	40	0	51
	% innerhalb von Gruppe		21,6%	78,4%	,0%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		61	276	9	346
	% innerhalb von Gruppe		17,6%	79,8%	2,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		119	528	17	664
	% innerhalb von Gruppe		17,9%	79,5%	2,6%	100,0%

Kreuztabelle 4: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs757343, p-Wert=0.759

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Gruppe Basaliom	Anzahl		72	44	25	141
	% innerhalb von Gruppe		51,1%	31,2%	17,7%	100,0%
Spinaliom	Anzahl		57	37	32	126
	% innerhalb von Gruppe		45,2%	29,4%	25,4%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		28	11	12	51
	% innerhalb von Gruppe		54,9%	21,6%	23,5%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		146	148	52	346
	% innerhalb von Gruppe		42,2%	42,8%	15,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		303	240	121	664
	% innerhalb von Gruppe		45,6%	36,1%	18,2%	100,0%

Kreuztabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236(VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.004

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Gruppe Basaliom	Anzahl		61	34	45	140
	% innerhalb von Gruppe		43,6%	24,3%	32,1%	100,0%
Spinaliom	Anzahl		57	29	37	123
	% innerhalb von Gruppe		46,3%	23,6%	30,1%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		22	8	21	51
	% innerhalb von Gruppe		43,1%	15,7%	41,2%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		139	80	77	296
	% innerhalb von Gruppe		47,0%	27,0%	26,0%	100,0%

Gesamt	Anzahl	279	151	180	610
	% innerhalb von Gruppe	45,7%	24,8%	29,5%	100,0%

Kreuztabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs739837, p-Wert=0.366

6.2.Allelverteilungvon Polymorphismen im VDBP Gen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	80	30	32	142
		% innerhalb von Gruppe	56,3%	21,1%	22,5%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	59	24	41	124
		% innerhalb von Gruppe	47,6%	19,4%	33,1%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	29	9	13	51
		% innerhalb von Gruppe	56,9%	17,6%	25,5%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	176	68	116	360
		% innerhalb von Gruppe	48,9%	18,9%	32,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	344	131	202	677
		% innerhalb von Gruppe	50,8%	19,4%	29,8%	100,0%

Kreuztabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041(VDBP- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs7041, p-Wert=0.408

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	65	16	61	142
		% innerhalb von Gruppe	45,8%	11,3%	43,0%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	55	12	59	126
		% innerhalb von Gruppe	43,7%	9,5%	46,8%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	21	5	25	51
		% innerhalb von Gruppe	41,2%	9,8%	49,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	84	22	144	250
		% innerhalb von Gruppe	33,6%	8,8%	57,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	225	55	289	569	
	% innerhalb von Gruppe	39,5%	9,7%	50,8%	100,0%	

Kreuztabelle 8: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs1155563, p-Wert=0.152

6.3. Allelverteilung von Polymorphismen im MC1R Gen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	14	114	1	129
		% innerhalb von Gruppe	10,9%	88,4%	,8%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	19	98	2	119
		% innerhalb von Gruppe	16,0%	82,4%	1,7%	100,0%

	Aktinische Keratose	Anzahl	14	31	1	46
		% innerhalb von Gruppe	30,4%	67,4%	2,2%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	11	159	1	171
		% innerhalb von Gruppe	6,4%	93,0%	,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	58	402	5	465
		% innerhalb von Gruppe	12,5%	86,5%	1,1%	100,0%

Kreuztabelle 9: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen , aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs1805007, p-Wert=0.000

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Gruppe Basaliom	Anzahl		9	131	2	142
	% innerhalb von Gruppe		6,3%	92,3%	1,4%	100,0%
Spinaliom	Anzahl		9	115	1	125
	% innerhalb von Gruppe		7,2%	92,0%	,8%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		2	48	1	51
	% innerhalb von Gruppe		3,9%	94,1%	2,0%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		10	347	0	357
	% innerhalb von Gruppe		2,8%	97,2%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		30	641	4	675
	% innerhalb von Gruppe		4,4%	95,0%	,6%	100,0%

Kreuztabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen , aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.023

6.4. Allelverteilung von Polymorphismen im CYP27B1 Gen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	44	70	28	142
		% innerhalb von Gruppe	31,0%	49,3%	19,7%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	53	59	13	125
		% innerhalb von Gruppe	42,4%	47,2%	10,4%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	18	30	3	51
		% innerhalb von Gruppe	35,3%	58,8%	5,9%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	157	168	35	360
		% innerhalb von Gruppe	43,6%	46,7%	9,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	272	327	79	678
		% innerhalb von Gruppe	40,1%	48,2%	11,7%	100,0%

Kreuztabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs4646536, p-Wert=0.016

6.5. Allelverteilung von Polymorphismen im CYP24A1 Gen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	55	41	45	141
		% innerhalb von Gruppe	39,0%	29,1%	31,9%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	59	40	27	126
		% innerhalb von Gruppe	46,8%	31,7%	21,4%	100,0%

	Aktinische Keratose	Anzahl	30	13	8	51
		% innerhalb von Gruppe	58,8%	25,5%	15,7%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	177	107	70	354
		% innerhalb von Gruppe	50,0%	30,2%	19,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	321	201	150	672
		% innerhalb von Gruppe	47,8%	29,9%	22,3%	100,0%

Kreuztabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs927650, p-Wert=0.067

6.6. Spezielle Risikoberechnungen der signifikanten Polymorphismen

rs11574143 und rs731236 des VDR Gens

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	13	120	8	141
		% innerhalb von Gruppe	9,2%	85,1%	5,7%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	19	107	0	126
		% innerhalb von Gruppe	15,1%	84,9%	,0%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	9	42	0	51
		% innerhalb von Gruppe	17,6%	82,4%	,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	58	285	10	353
		% innerhalb von Gruppe	16,4%	80,7%	2,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	99	554	18	671
		% innerhalb von Gruppe	14,8%	82,6%	2,7%	100,0%

Kreuztabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs11574143, p-Wert=0.030

Basaliom versus Kontrolle

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	13	120	8	141
		% innerhalb von Gruppe	9,2%	85,1%	5,7%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	58	285	10	353
		% innerhalb von Gruppe	16,4%	80,7%	2,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	71	405	18	494
		% innerhalb von Gruppe	14,4%	82,0%	3,6%	100,0%

Kreuztabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs11574143, p-Wert=0.043

rs11574143 Heterozygote versus Homozygote bei Basaliom versus Kontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Basaliom	Kontrolle	
rs11574143	C/T	Anzahl	13	58	71
		% innerhalb von Gruppe	9,2%	16,4%	14,4%
	C/C + T/T	Anzahl	128	295	423
		% innerhalb von Gruppe	90,8%	83,6%	85,6%
Gesamt		Anzahl	141	353	494
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Kreuztabelle 15: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs11574143, p-Wert=0.046

OR=0.52 [0,27; 0,98]

Spinaliom versus Kontrolle

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	19	107	0	126
		% innerhalb von Gruppe	15,1%	84,9%	,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	58	285	10	353
		% innerhalb von Gruppe	16,4%	80,7%	2,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		77	392	10	479
	% innerhalb von Gruppe		16,1%	81,8%	2,1%	100,0%

Kreuztabelle 16: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Plattenepithelzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs11574143, p-Wert=0.136

Aktinische Keratose versus Kontrolle

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Aktinische Keratose	Anzahl	9	42	0	51
		% innerhalb von Gruppe	17,6%	82,4%	,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	58	285	10	353
		% innerhalb von Gruppe	16,4%	80,7%	2,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		67	327	10	404
	% innerhalb von Gruppe		16,6%	80,9%	2,5%	100,0%

Kreuztabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs11574143, p-Wert=0.701

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Gruppe Basaliom	Anzahl		72	44	25	141
	% innerhalb von		51,1%	31,2%	17,7%	100,0%
	Gruppe					
Spinaliom	Anzahl		57	37	32	126
	% innerhalb von		45,2%	29,4%	25,4%	100,0%
	Gruppe					
Aktinische Keratose	Anzahl		28	11	12	51
	% innerhalb von		54,9%	21,6%	23,5%	100,0%
	Gruppe					
Kontrolle	Anzahl		146	148	52	346
	% innerhalb von		42,2%	42,8%	15,0%	100,0%
	Gruppe					
Gesamt	Anzahl		303	240	121	664
	% innerhalb von		45,6%	36,1%	18,2%	100,0%
	Gruppe					

Kreuztabelle 18: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236(VDR- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelzellkarzinomen und aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.004

Basaliom versus Kontrolle

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Gruppe Basaliom	Anzahl		72	44	25	141
	% innerhalb von		51,1%	31,2%	17,7%	100,0%
	Gruppe					
Kontrolle	Anzahl		146	148	52	346
	% innerhalb von		42,2%	42,8%	15,0%	100,0%
	Gruppe					
Gesamt	Anzahl		218	192	77	487
	% innerhalb von		44,8%	39,4%	15,8%	100,0%
	Gruppe					

Kreuztabelle 19: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.055

Spinaliom versus Kontrolle

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	57	37	32	126
		% innerhalb von Gruppe	45,2%	29,4%	25,4%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	146	148	52	346
		% innerhalb von Gruppe	42,2%	42,8%	15,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	203	185	84	472
		% innerhalb von Gruppe	43,0%	39,2%	17,8%	100,0%

Kreuztabelle 20: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Plattenepithelzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.007

rs731236 Heterozygote versus Homozygote bei Spinaliom versus Kontrolle

			rs731236		Gesamt
			A/G	A/A+G/G	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	57	69	126
		% innerhalb von Gruppe	45,2%	54,8%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	146	200	346
		% innerhalb von Gruppe	42,2%	57,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	203	269	472
		% innerhalb von Gruppe	43,0%	57,0%	100,0%

Kreuztabelle 21: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Plattenepithelzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.600

Aktinische Keratose versus Kontrolle

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Gruppe	Aktinische Keratose	Anzahl	28	11	12	51
		% innerhalb von Gruppe	54,9%	21,6%	23,5%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	146	148	52	346
		% innerhalb von Gruppe	42,2%	42,8%	15,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	174	159	64	397
		% innerhalb von Gruppe	43,8%	40,1%	16,1%	100,0%

Kreuztabelle 22: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.009

rs731236 Heterozygote versus Homozygote bei Aktinischer Keratose versus Kontrolle

			rs731236		Gesamt
			A/G	A/A+G/G	
Gruppe	Aktinische Keratose	Anzahl	28	23	51
		% innerhalb von Gruppe	54,9%	45,1%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	146	200	346
		% innerhalb von Gruppe	42,2%	57,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	174	223	397
		% innerhalb von Gruppe	43,8%	56,2%	100,0%

Kreuztabelle 23: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs731236, p-Wert=0.097

4.7. Spezielle Risikoberechnungen des signifikanten Polymorphismus rs4646536 des CYP27B1 Gens

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	44	70	28	142
		% innerhalb von Gruppe	31,0%	49,3%	19,7%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	53	59	13	125
		% innerhalb von Gruppe	42,4%	47,2%	10,4%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	18	30	3	51
		% innerhalb von Gruppe	35,3%	58,8%	5,9%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	157	168	35	360
		% innerhalb von Gruppe	43,6%	46,7%	9,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	272	327	79	678	
	% innerhalb von Gruppe	40,1%	48,2%	11,7%	100,0%	

Kreuztabelle 24: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs4646536, p-Wert=0.016

Basaliom versus Kontrolle

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	44	70	28	142
		% innerhalb von Gruppe	31,0%	49,3%	19,7%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	157	168	35	360
		% innerhalb von Gruppe	43,6%	46,7%	9,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	201	238	63	502
		% innerhalb von Gruppe	40,0%	47,4%	12,5%	100,0%

Kreuztabelle 25: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs4646536, p-Wert=0.003

rs4646536 Heterozygote versus Homozygote bei Basaliom versus Kontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Basaliom	Kontrolle	
rs4646536	G/A	Anzahl	44	157	201
		% innerhalb von Gruppe	31,0%	43,6%	40,0%
	A/A + G/G	Anzahl	98	203	301
		% innerhalb von Gruppe	69,0%	56,4%	60,0%
Gesamt	Anzahl		142	360	502
	% innerhalb von Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Kreuztabelle 26: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs4646536, p-Wert=0.011

OR=0.58 [0,38; 0,88]

Spinaliom versus Kontrolle

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	53	59	13	125
		% innerhalb von Gruppe	42,4%	47,2%	10,4%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	157	168	35	360
		% innerhalb von Gruppe	43,6%	46,7%	9,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		210	227	48	485
	% innerhalb von Gruppe		43,3%	46,8%	9,9%	100,0%

Kreuztabelle 27: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei Plattenepithelzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs4646536, p-Wert=0.953

Aktinische Keratose versus Kontrolle

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe Aktinische Keratose	Anzahl		18	30	3	51
	% innerhalb von Gruppe		35,3%	58,8%	5,9%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		157	168	35	360
	% innerhalb von Gruppe		43,6%	46,7%	9,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		175	198	38	411
	% innerhalb von Gruppe		42,6%	48,2%	9,2%	100,0%

Kreuztabelle 28: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs4646536, p-Wert=0.281

6.7. Spezielle Risikoberechnungen der signifikanten Polymorphismen rs1805007 und rs1805009 des MC1R Gens

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe Basaliom	Anzahl		14	114	1	129
	% innerhalb von Gruppe		10,9%	88,4%	,8%	100,0%
Spinaliom	Anzahl		19	98	2	119
	% innerhalb von Gruppe		16,0%	82,4%	1,7%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		14	31	1	46
	% innerhalb von Gruppe		30,4%	67,4%	2,2%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		11	159	1	171
	% innerhalb von Gruppe		6,4%	93,0%	,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		58	402	5	465
	% innerhalb von Gruppe		12,5%	86,5%	1,1%	100,0%

Kreuztabelle 29: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R- Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs1805007, p-Wert=0.000

Basaliom versus Kontrolle

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe Basaliom	Anzahl		14	114	1	129
	% innerhalb von Gruppe		10,9%	88,4%	,8%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		11	159	1	171
	% innerhalb von Gruppe		6,4%	93,0%	,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		25	273	2	300
	% innerhalb von Gruppe		8,3%	91,0%	,7%	100,0%

Kreuztabelle 30: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R- Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805007, p-Wert=0.381

Spinaliom versus Kontrolle

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	19	98	2	119
		% innerhalb von Gruppe	16,0%	82,4%	1,7%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	11	159	1	171
		% innerhalb von Gruppe	6,4%	93,0%	,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	257	3	290
		% innerhalb von Gruppe	10,3%	88,6%	1,0%	100,0%

Kreuztabelle 31: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805007, p-Wert=0.012

rs1805007 Heterozygote versus Homozygote bei Spinaliom versus Kontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Spinaliom	Kontrolle	
rs1805007	C/T	Anzahl	19	11	30
		% innerhalb von gruppe	16,0%	6,4%	10,3%
	C/C+T/T	Anzahl	100	160	260
		% innerhalb von Gruppe	84,0%	93,6%	89,7%
Gesamt		Anzahl	119	171	290
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Kreuztabelle 32: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R- Gen) bei Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805007, p-Wert=0.011

OR=2.76 [1,26; 6,05]

Aktinische Keratosen versus Kontrolle

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe Aktinische Keratose	Anzahl		14	31	1	46
	% innerhalb von Gruppe		30,4%	67,4%	2,2%	100,0%
Kontrolle	Anzahl		11	159	1	171
	% innerhalb von Gruppe		6,4%	93,0%	,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		25	190	2	217
	% innerhalb von Gruppe		11,5%	87,6%	,9%	100,0%

Kreuztabelle 33: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805007, p-Wert=0.000

rs1805007 Heterozygote versus Homozygote bei aktinischen Keratosen versus Kontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Aktinische Keratose	Kontrolle	
rs1805007	C/T	Anzahl	14	11	25
		% innerhalb von Gruppe	30,4%	6,4%	11,5%
	C/C+T/T	Anzahl	32	160	192
		% innerhalb von Gruppe	69,6%	93,6%	88,5%
Gesamt	Anzahl		46	171	217
	% innerhalb von Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Kreuztabelle 34: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805007heterohomo, p-Wert=0.000

OR=6.36 [2,65; 15,28]

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	9	131	2	142
		% innerhalb von Gruppe	6,3%	92,3%	1,4%	100,0%
	Spinaliom	Anzahl	9	115	1	125
		% innerhalb von Gruppe	7,2%	92,0%	,8%	100,0%
	Aktinische Keratose	Anzahl	2	48	1	51
		% innerhalb von Gruppe	3,9%	94,1%	2,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	10	347	0	357
		% innerhalb von Gruppe	2,8%	97,2%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	30	641	4	675	
	% innerhalb von Gruppe	4,4%	95,0%	,6%	100,0%	

Kreuztabelle 35: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, aktinischen Keratosen und der Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.023

Basaliom versus Kontrolle

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	9	131	2	142
		% innerhalb von Gruppe	6,3%	92,3%	1,4%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	10	347	0	357
		% innerhalb von Gruppe	2,8%	97,2%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	19	478	2	499	
	% innerhalb von Gruppe	3,8%	95,8%	,4%	100,0%	

Kreuztabelle 36: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.012

rs1805009 Heterozygote versus Homozygote bei Basaliom versus Kontrolle

			rs1805009		Gesamt
			G/C	G/G+C/C	
Gruppe	Basaliom	Anzahl	9	133	142
		% innerhalb von Gruppe	6,3%	93,7%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	10	347	357
		% innerhalb von Gruppe	2,8%	97,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		19	480	499
	% innerhalb von Gruppe		3,8%	96,2%	100,0%

Kreuztabelle 37: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R- Gen) bei Basalzellkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.072

Spinaliom versus Kontrolle

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	9	115	1	125
		% innerhalb von Gruppe	7,2%	92,0%	,8%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	10	347	0	357
		% innerhalb von Gruppe	2,8%	97,2%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		19	462	1	482
	% innerhalb von Gruppe		3,9%	95,9%	,2%	100,0%

Kreuztabelle 38: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R- Gen) bei Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.024

rs1805009 Heterozygote versus Homozygote bei Spinaliomen versus Kontrolle

			rs1805009		Gesamt
			G/C	G/G+C/C	
Gruppe	Spinaliom	Anzahl	9	116	125
		% innerhalb von Gruppe	7,2%	92,8%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	10	347	357
		% innerhalb von Gruppe	2,8%	97,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	463	482
		% innerhalb von Gruppe	3,9%	96,1%	100,0%

Kreuztabelle 39: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.057

Aktinische Keratose versus Kontrolle

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Gruppe	Aktinische Keratose	Anzahl	2	48	1	51
		% innerhalb von Gruppe	3,9%	94,1%	2,0%	100,0%
	Kontrolle	Anzahl	10	347	0	357
		% innerhalb von Gruppe	2,8%	97,2%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	12	395	1	408
		% innerhalb von Gruppe	2,9%	96,8%	,2%	100,0%

Kreuztabelle 40: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei aktinischen Keratosen im Vergleich zur Kontrollgruppe

rs1805009, p-Wert=0.090

7. Geschlechtsspezifische Polymorphismusanalysen

7.1.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen

Individuen mit Basaliomen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Geschlecht	männlich	Anzahl	37	10	54	101
		% innerhalb von Geschlecht	36,6%	9,9%	53,5%	100,0%
	weiblich	Anzahl	10	3	27	40
		% innerhalb von Geschlecht	25,0%	7,5%	67,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	47	13	81	141
		% innerhalb von Geschlecht	33,3%	9,2%	57,4%	100,0%

Kreuztabelle 41: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs2107301, p-Wert=0.356

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	50	26	24	100
		% innerhalb von Geschlecht	50,0%	26,0%	24,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	17	14	8	39
		% innerhalb von Geschlecht	43,6%	35,9%	20,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	67	40	32	139
		% innerhalb von Geschlecht	48,2%	28,8%	23,0%	100,0%

Kreuztabelle 42: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs7975232, p-Wert=0.535

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	7	87	6	100
		% innerhalb von Geschlecht	7,0%	87,0%	6,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	6	33	1	40
		% innerhalb von Geschlecht	15,0%	82,5%	2,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	13	120	7	140
		% innerhalb von Geschlecht	9,3%	85,7%	5,0%	100,0%

Kreuztabelle 43: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs11574143, p-Wert=0.321

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	16	79	5	100
		% innerhalb von Geschlecht	16,0%	79,0%	5,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	9	30	1	40
		% innerhalb von Geschlecht	22,5%	75,0%	2,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	25	109	6	140
		% innerhalb von Geschlecht	17,9%	77,9%	4,3%	100,0%

Kreuztabelle 44: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs757343, p-Wert=0.653

rs731236

		rs731236			Gesamt
		A/G	A/A	G/G	
Geschlecht männlich	Anzahl	53	32	15	100
	% innerhalb von Geschlecht	53,0%	32,0%	15,0%	100,0%
weiblich	Anzahl	19	11	10	40
	% innerhalb von Geschlecht	47,5%	27,5%	25,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	72	43	25	140
	% innerhalb von Geschlecht	51,4%	30,7%	17,9%	100,0%

Kreuztabelle 45: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs731236, p-Wert=0.401

rs739837

		rs739837			Gesamt
		G/T	G/G	T/T	
Geschlecht männlich	Anzahl	43	27	30	100
	% innerhalb von Geschlecht	43,0%	27,0%	30,0%	100,0%
weiblich	Anzahl	17	7	15	39
	% innerhalb von Geschlecht	43,6%	17,9%	38,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	60	34	45	139
	% innerhalb von Geschlecht	43,2%	24,5%	32,4%	100,0%

Kreuztabelle 46: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs739837, p-Wert=0.470

7.2.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Spinaliomen

rs2107301

		rs2107301			Gesamt
		G/A	A/A	G/G	
Geschlecht männlich	Anzahl	34	5	55	94
	% innerhalb von Geschlecht	36,2%	5,3%	58,5%	100,0%
weiblich	Anzahl	11	4	14	29
	% innerhalb von Geschlecht	37,9%	13,8%	48,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	45	9	69	123
	% innerhalb von Geschlecht	36,6%	7,3%	56,1%	100,0%

Kreuztabelle 47: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs2107301, p-Wert=0.283

rs7975232

		rs7975232			Gesamt
		A/C	A/A	C/C	
Geschlecht männlich	Anzahl	39	39	17	95
	% innerhalb von Geschlecht	41,1%	41,1%	17,9%	100,0%
weiblich	Anzahl	11	7	11	29
	% innerhalb von Geschlecht	37,9%	24,1%	37,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	50	46	28	124
	% innerhalb von Geschlecht	40,3%	37,1%	22,6%	100,0%

Kreuztabelle 48: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs7975232, p-Wert=0.062

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	15	81	96
		% innerhalb von Geschlecht	15,6%	84,4%	100,0%
	weiblich	Anzahl	4	25	29
		% innerhalb von Geschlecht	13,8%	86,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		19	106	125
	% innerhalb von Geschlecht		15,2%	84,8%	100,0%

Kreuztabelle 49: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs11574143, p-Wert=1.000

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	18	77	1	96
		% innerhalb von Geschlecht	18,8%	80,2%	1,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	3	25	1	29
		% innerhalb von Geschlecht	10,3%	86,2%	3,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		21	102	2	125
	% innerhalb von Geschlecht		16,8%	81,6%	1,6%	100,0%

Kreuztabelle 50: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs757343, p-Wert=0,288

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Geschlecht	männlich	Anzahl	46	24	26	96
		% innerhalb von Geschlecht	47,9%	25,0%	27,1%	100,0%
	weiblich	Anzahl	11	13	5	29
		% innerhalb von Geschlecht	37,9%	44,8%	17,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	57	37	31	125
		% innerhalb von Geschlecht	45,6%	29,6%	24,8%	100,0%

Kreuztabelle 51: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs731236, p-Wert=0.132

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	47	18	29	94
		% innerhalb von Geschlecht	50,0%	19,1%	30,9%	100,0%
	weiblich	Anzahl	10	11	7	28
		% innerhalb von Geschlecht	35,7%	39,3%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	57	29	36	122
		% innerhalb von Geschlecht	46,7%	23,8%	29,5%	100,0%

Kreuztabelle 52: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs739837, p- Wert=0.103

5.3.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Geschlecht männlich	Anzahl		13	0	26	39
	% innerhalb von Geschlecht		33,3%	,0%	66,7%	100,0%
weiblich	Anzahl		5	2	5	12
	% innerhalb von Geschlecht		41,7%	16,7%	41,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		18	2	31	51
	% innerhalb von Geschlecht		35,3%	3,9%	60,8%	100,0%

Kreuztabelle 53: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs2107301, p-Wert=0.039

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Geschlecht männlich	Anzahl		15	15	8	38
	% innerhalb von Geschlecht		39,5%	39,5%	21,1%	100,0%
weiblich	Anzahl		6	5	1	12
	% innerhalb von Geschlecht		50,0%	41,7%	8,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		21	20	9	50
	% innerhalb von Geschlecht		42,0%	40,0%	18,0%	100,0%

Kreuztabelle 54: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs7975232, p-Wert=0.627

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	6	33	39
		% innerhalb von Geschlecht	15,4%	84,6%	100,0%
	weiblich	Anzahl	3	9	12
		% innerhalb von Geschlecht	25,0%	75,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	9	42	51	
	% innerhalb von Geschlecht	17,6%	82,4%	100,0%	

Kreuztabelle 55: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs11574143, p-Wert=0.424

rs757343

rs757343

			rs757343		Gesamt
			C/T	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	7	32	39
		% innerhalb von Geschlecht	17,9%	82,1%	100,0%
	weiblich	Anzahl	4	8	12
		% innerhalb von Geschlecht	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	11	40	51	
	% innerhalb von Geschlecht	21,6%	78,4%	100,0%	

Kreuztabelle 56: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs757343, p-Wert=0.262

rs731236

		rs731236			Gesamt
		A/G	A/A	G/G	
Geschlecht männlich	Anzahl	18	10	11	39
	% innerhalb von Geschlecht	46,2%	25,6%	28,2%	100,0%
weiblich	Anzahl	10	1	1	12
	% innerhalb von Geschlecht	83,3%	8,3%	8,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	28	11	12	51
	% innerhalb von Geschlecht	54,9%	21,6%	23,5%	100,0%

Kreuztabelle 57: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs731236, p-Wert=0.112

rs739837

		rs739837			Gesamt
		G/T	G/G	T/T	
Geschlecht männlich	Anzahl	16	7	16	39
	% innerhalb von Geschlecht	41,0%	17,9%	41,0%	100,0%
weiblich	Anzahl	6	1	5	12
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	8,3%	41,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	22	8	21	51
	% innerhalb von Geschlecht	43,1%	15,7%	41,2%	100,0%

Kreuztabelle 58: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs739837, p-Wert=0.827

7.4.Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basaliomen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	57	24	20	101
		% innerhalb von Geschlecht	56,4%	23,8%	19,8%	100,0%
	weiblich	Anzahl	22	6	12	40
		% innerhalb von Geschlecht	55,0%	15,0%	30,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	79	30	32	141
		% innerhalb von Geschlecht	56,0%	21,3%	22,7%	100,0%

Kreuztabelle 59: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs7041, p-Wert=0.320

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Geschlecht	männlich	Anzahl	45	9	42	96
		% innerhalb von Geschlecht	46,9%	9,4%	43,8%	100,0%
	weiblich	Anzahl	10	2	17	29
		% innerhalb von Geschlecht	34,5%	6,9%	58,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	55	11	59	125
		% innerhalb von Geschlecht	44,0%	8,8%	47,2%	100,0%

Kreuztabelle 60: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs1155563, p-Wert=0.372

7.5.Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Spinaliomen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Geschlecht männlich	Anzahl		46	18	31	95
	% innerhalb von Geschlecht		48,4%	18,9%	32,6%	100,0%
weiblich	Anzahl		13	5	10	28
	% innerhalb von Geschlecht		46,4%	17,9%	35,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		59	23	41	123
	% innerhalb von Geschlecht		48,0%	18,7%	33,3%	100,0%

Kreuztabelle 61: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs7041, p-Wert=0.959

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Geschlecht männlich	Anzahl		45	9	42	96
	% innerhalb von Geschlecht		46,9%	9,4%	43,8%	100,0%
weiblich	Anzahl		10	2	17	29
	% innerhalb von Geschlecht		34,5%	6,9%	58,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		55	11	59	125
	% innerhalb von Geschlecht		44,0%	8,8%	47,2%	100,0%

Kreuztabelle 62: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1155563, p-Wert=0.372

7.6.

Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Aktinischen Keratosen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	24	5	10	39
		% innerhalb von Geschlecht	61,5%	12,8%	25,6%	100,0%
	weiblich	Anzahl	5	4	3	12
		% innerhalb von Geschlecht	41,7%	33,3%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	29	9	13	51
		% innerhalb von Geschlecht	56,9%	17,6%	25,5%	100,0%

Kreuztabelle 63: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs7041, p-Wert=0.230

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Geschlecht	männlich	Anzahl	17	3	19	39
		% innerhalb von Geschlecht	43,6%	7,7%	48,7%	100,0%
	weiblich	Anzahl	4	2	6	12
		% innerhalb von Geschlecht	33,3%	16,7%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	21	5	25	51
		% innerhalb von Geschlecht	41,2%	9,8%	49,0%	100,0%

Kreuztabelle 64: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP- Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs1155563, p-Wert=0.637

7.7. Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basaliomen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	10	82	1	93
		% innerhalb von Geschlecht	10,8%	88,2%	1,1%	100,0%
	weiblich	Anzahl	4	31	0	35
		% innerhalb von Geschlecht	11,4%	88,6%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	113	1	128
		% innerhalb von Geschlecht	10,9%	88,3%	,8%	100,0%

Kreuztabelle 65: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007(MC1R-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs1805007, p-Wert=1.000

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	7	93	1	101
		% innerhalb von Geschlecht	6,9%	92,1%	1,0%	100,0%
	weiblich	Anzahl	2	37	1	40
		% innerhalb von Geschlecht	5,0%	92,5%	2,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	9	130	2	141
		% innerhalb von Geschlecht	6,4%	92,2%	1,4%	100,0%

Kreuztabelle 66: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009(MC1R-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs1805009, p-Wert=0.717

7.8.

Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Spinaliomen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	15	74	2	91
		% innerhalb von Geschlecht	16,5%	81,3%	2,2%	100,0%
	weiblich	Anzahl	4	23	0	27
		% innerhalb von Geschlecht	14,8%	85,2%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	97	2	118
		% innerhalb von Geschlecht	16,1%	82,2%	1,7%	100,0%

Kreuztabelle 67: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805007, p-Wert=1.000

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Geschlecht	männlich	Anzahl	7	87	1	95
		% innerhalb von Geschlecht	7,4%	91,6%	1,1%	100,0%
	weiblich	Anzahl	2	27	0	29
		% innerhalb von Geschlecht	6,9%	93,1%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	9	114	1	124
		% innerhalb von Geschlecht	7,3%	91,9%	,8%	100,0%

Kreuztabelle 68: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805009, p-Wert=1.000

7.9. Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht männlich	Anzahl		11	23	1	35
	% innerhalb von Geschlecht		31,4%	65,7%	2,9%	100,0%
weiblich	Anzahl		3	8	0	11
	% innerhalb von Geschlecht		27,3%	72,7%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		14	31	1	46
	% innerhalb von Geschlecht		30,4%	67,4%	2,2%	100,0%

Kreuztabelle 69: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs1805007, p-Wert=1.000

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Geschlecht männlich	Anzahl		1	37	1	39
	% innerhalb von Geschlecht		2,6%	94,9%	2,6%	100,0%
weiblich	Anzahl		1	11	0	12
	% innerhalb von Geschlecht		8,3%	91,7%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		2	48	1	51
	% innerhalb von Geschlecht		3,9%	94,1%	2,0%	100,0%

Kreuztabelle 70: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs1805009, p-Wert=0.561

7.10. Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basaliomen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Geschlecht	männlich	Anzahl	28	53	20	101
		% innerhalb von Geschlecht	27,7%	52,5%	19,8%	100,0%
	weiblich	Anzahl	15	17	8	40
		% innerhalb von Geschlecht	37,5%	42,5%	20,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	43	70	28	141
		% innerhalb von Geschlecht	30,5%	49,6%	19,9%	100,0%

Kreuztabelle 71: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs4646536, p-Wert=0.468

5.11. Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Spinaliomen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Geschlecht	männlich	Anzahl	41	44	10	95
		% innerhalb von Geschlecht	43,2%	46,3%	10,5%	100,0%
	weiblich	Anzahl	12	14	3	29
		% innerhalb von Geschlecht	41,4%	48,3%	10,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	53	58	13	124
		% innerhalb von Geschlecht	42,7%	46,8%	10,5%	100,0%

Kreuztabelle 72: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs4646536, p-Wert=1.000

7.12.Häufigkeiten von CYP27B1 Polmorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Geschlecht männlich	Anzahl		16	21	2	39
	% innerhalb von Geschlecht		41,0%	53,8%	5,1%	100,0%
weiblich	Anzahl		2	9	1	12
	% innerhalb von Geschlecht		16,7%	75,0%	8,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		18	30	3	51
	% innerhalb von Geschlecht		35,3%	58,8%	5,9%	100,0%

Kreuztabelle 73: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536(CYP27B1-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs4646536, p-Wert=0.280

7.13.Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basaliomen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht männlich	Anzahl		38	30	32	100
	% innerhalb von Geschlecht		38,0%	30,0%	32,0%	100,0%
weiblich	Anzahl		16	11	13	40
	% innerhalb von Geschlecht		40,0%	27,5%	32,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		54	41	45	140
	% innerhalb von Geschlecht		38,6%	29,3%	32,1%	100,0%

Kreuztabelle 74: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650(CYP24A1-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Basalzellkarzinomen

rs927650, p-Wert=0.972

7.14.Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Spinaliomen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	42	34	20	96
		% innerhalb von Geschlecht	43,8%	35,4%	20,8%	100,0%
	weiblich	Anzahl	16	6	7	29
		% innerhalb von Geschlecht	55,2%	20,7%	24,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	58	40	27	125
		% innerhalb von Geschlecht	46,4%	32,0%	21,6%	100,0%

Kreuztabelle 75: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650(CYP24A1-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs927650, p-Wert=0.334

5.15.Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Geschlecht	männlich	Anzahl	22	11	6	39
		% innerhalb von Geschlecht	56,4%	28,2%	15,4%	100,0%
	weiblich	Anzahl	8	2	2	12
		% innerhalb von Geschlecht	66,7%	16,7%	16,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	13	8	51
		% innerhalb von Geschlecht	58,8%	25,5%	15,7%	100,0%

Kreuztabelle 76: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650(CYP24A1-Gen) bei männlichen versus weiblichen Individuen mit aktinischen Keratosen

rs927650, p-Wert=0.813

8. Altersspezifische Polymorphismusanalysen

8.1. Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Basaliomen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		10	2	17	29
	% innerhalb von Alter		34,5%	6,9%	58,6%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		37	11	63	111
	% innerhalb von Alter		33,3%	9,9%	56,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		47	13	80	140
	% innerhalb von Alter		33,6%	9,3%	57,1%	100,0%

Kreuztabelle 77: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs2107301, p-Wert=1.000

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		15	7	7	29
	% innerhalb von Alter		51,7%	24,1%	24,1%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		52	32	25	109
	% innerhalb von Alter		47,7%	29,4%	22,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		67	39	32	138
	% innerhalb von Alter		48,6%	28,3%	23,2%	100,0%

Kreuztabelle 78: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs7975232, p-Wert=0.859

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		3	24	2	29
	% innerhalb von Alter		10,3%	82,8%	6,9%	100,0%

> 60 Jahre	Anzahl	10	95	5	110
	% innerhalb von Alter	9,1%	86,4%	4,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	13	119	7	139
	% innerhalb von Alter	9,4%	85,6%	5,0%	100,0%

Kreuztabelle 79: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs11575153, p-Wert=0.729

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		5	22	1	28
	% innerhalb von Alter		17,9%	78,6%	3,6%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		20	86	5	111
	% innerhalb von Alter		18,0%	77,5%	4,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		25	108	6	139
	% innerhalb von Alter		18,0%	77,7%	4,3%	100,0%

Kreuztabelle 80: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs757343, p-Wert=1.000

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		18	8	3	29
	% innerhalb von Alter		62,1%	27,6%	10,3%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		54	35	21	110
	% innerhalb von Alter		49,1%	31,8%	19,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl		72	43	24	139
	% innerhalb von Alter		51,8%	30,9%	17,3%	100,0%

Kreuztabelle 81: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs731236, p-Wert=0.441

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		15	7	7	29
	% innerhalb von Alter		51,7%	24,1%	24,1%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		45	27	37	109
	% innerhalb von Alter		41,3%	24,8%	33,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		60	34	44	138
	% innerhalb von Alter		43,5%	24,6%	31,9%	100,0%

Kreuztabelle 82: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs739837, p-Wert=0.556

8.2.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Spinaliomen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		3	0	5	8
	% innerhalb von Alter		37,5%	,0%	62,5%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		42	9	64	115
	% innerhalb von Alter		36,5%	7,8%	55,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		45	9	69	123
	% innerhalb von Alter		36,6%	7,3%	56,1%	100,0%

Kreuztabelle 83: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301(VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs2107301, p-Wert=1.000

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	3	2	3	8
		% innerhalb von Alter	37,5%	25,0%	37,5%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	47	44	25	116
		% innerhalb von Alter	40,5%	37,9%	21,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	50	46	28	124
		% innerhalb von Alter	40,3%	37,1%	22,6%	100,0%

Kreuztabelle 84: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs7975232, p-Wert=0.577

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	0	8	8
		% innerhalb von Alter	,0%	100,0%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	19	98	117
		% innerhalb von Alter	16,2%	83,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	106	125
		% innerhalb von Alter	15,2%	84,8%	100,0%

Kreuztabelle 85: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs11574143, p-Wert=0.606

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	0	8	0	8
		% innerhalb von Alter	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	21	94	2	117
		% innerhalb von Alter	17,9%	80,3%	1,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	21	102	2	125
		% innerhalb von Alter	16,8%	81,6%	1,6%	100,0%

Kreuztabelle 86: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs757343, p-Wert=0.430

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	3	3	2	8
		% innerhalb von Alter	37,5%	37,5%	25,0%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	54	34	29	117
		% innerhalb von Alter	46,2%	29,1%	24,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	57	37	31	125
		% innerhalb von Alter	45,6%	29,6%	24,8%	100,0%

Kreuztabelle 87: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs731236, p-Wert=0.896

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	4	3	1	8
		% innerhalb von Alter	50,0%	37,5%	12,5%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	53	26	35	114
		% innerhalb von Alter	46,5%	22,8%	30,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	57	29	36	122
		% innerhalb von Alter	46,7%	23,8%	29,5%	100,0%

Kreuztabelle 88: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs739837, p-Wert=0.509

8.3.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	0	1	3
	% innerhalb von Alter		66,7%	,0%	33,3%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		16	2	30	48
	% innerhalb von Alter		33,3%	4,2%	62,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		18	2	31	51
	% innerhalb von Alter		35,3%	3,9%	60,8%	100,0%

Kreuztabelle 89: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs2107301, p-Wert=0.598

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	1	0	3
	% innerhalb von Alter		66,7%	33,3%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		19	19	9	47
	% innerhalb von Alter		40,4%	40,4%	19,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl		21	20	9	50
	% innerhalb von Alter		42,0%	40,0%	18,0%	100,0%

Kreuztabelle 90: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs7975232, p-Wert=1.000

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		1	2	3
	% innerhalb von Alter		33,3%	66,7%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		8	40	48
	% innerhalb von Alter		16,7%	83,3%	100,0%

Gesamt	Anzahl	9	42	51
	% innerhalb von Alter	17,6%	82,4%	100,0%

Kreuztabelle 91: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs11574143, p-Wert=0.449

rs757343

			rs757343		Gesamt
			C/T	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	1	3
	% innerhalb von Alter		66,7%	33,3%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		9	39	48
	% innerhalb von Alter		18,8%	81,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	40	51
	% innerhalb von Alter		21,6%	78,4%	100,0%

Kreuztabelle 92: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs757343, p-Wert=0.114

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	1	0	3
	% innerhalb von Alter		66,7%	33,3%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		26	10	12	48
	% innerhalb von Alter		54,2%	20,8%	25,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		28	11	12	51
	% innerhalb von Alter		54,9%	21,6%	23,5%	100,0%

Kreuztabelle 93: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs731236, p-Wert=0.782

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	0	1	3
	% innerhalb von Alter		66,7%	,0%	33,3%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		20	8	20	48
	% innerhalb von Alter		41,7%	16,7%	41,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		22	8	21	51
	% innerhalb von Alter		43,1%	15,7%	41,2%	100,0%

Kreuztabelle 94: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs739837, p-Wert=1.000

8.4. Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Basaliomen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		17	7	5	29
	% innerhalb von Alter		58,6%	24,1%	17,2%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		62	22	27	111
	% innerhalb von Alter		55,9%	19,8%	24,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		79	29	32	140
	% innerhalb von Alter		56,4%	20,7%	22,9%	100,0%

Kreuztabelle 95: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs7041, p-Wert=0.688

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		14	2	13	29
	% innerhalb von Alter		48,3%	6,9%	44,8%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		50	13	48	111
	% innerhalb von Alter		45,0%	11,7%	43,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		64	15	61	140
	% innerhalb von Alter		45,7%	10,7%	43,6%	100,0%

Kreuztabelle 96: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs1155563, p-Wert=0,872

**8.5. Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60
versus > 60 Jahren mit Spinaliomen**

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	1	5	8
	% innerhalb von Alter		25,0%	12,5%	62,5%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		57	22	36	115
	% innerhalb von Alter		49,6%	19,1%	31,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		59	23	41	123
	% innerhalb von Alter		48,0%	18,7%	33,3%	100,0%

Kreuztabelle 97: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs7041, p-Wert=0.174

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		4	0	4	8
	% innerhalb von Alter		50,0%	,0%	50,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		51	11	55	117
	% innerhalb von Alter		43,6%	9,4%	47,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		55	11	59	125
	% innerhalb von Alter		44,0%	8,8%	47,2%	100,0%

Kreuztabelle 98: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1155563, p-Wert=1.000

8.6. Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		1	1	1	3
	% innerhalb von Alter		33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		28	8	12	48
	% innerhalb von Alter		58,3%	16,7%	25,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		29	9	13	51
	% innerhalb von Alter		56,9%	17,6%	25,5%	100,0%

Kreuztabelle 99: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs7041, p-Wert=0.396

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		1	1	1	3
	% innerhalb von Alter		33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

> 60 Jahre	Anzahl	20	4	24	48
	% innerhalb von Alter	41,7%	8,3%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	21	5	25	51
	% innerhalb von Alter	41,2%	9,8%	49,0%	100,0%

Kreuztabelle 100: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563(VDBP-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs1155563, p-Wert=0.445

8.7. Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Basaliomen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	4	21	0	25
		% innerhalb von Alter	16,0%	84,0%	,0%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	10	91	1	102
		% innerhalb von Alter	9,8%	89,2%	1,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	112	1	127
		% innerhalb von Alter	11,0%	88,2%	,8%	100,0%

Kreuztabelle 101: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs1805007, p-Wert=0.579

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Alter	≤ 60 Jahre	Anzahl	0	29	0	29
		% innerhalb von Alter	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	> 60 Jahre	Anzahl	9	100	2	111
		% innerhalb von Alter	8,1%	90,1%	1,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	9	129	2	140
		% innerhalb von Alter	6,4%	92,1%	1,4%	100,0%

Kreuztabelle 102: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs180500, p-Wert=0.298

8.8. Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Spinaliomen

rs1805007 Kreuztabelle

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		1	6	1	8
	% innerhalb von Alter		12,5%	75,0%	12,5%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		18	91	1	110
	% innerhalb von Alter		16,4%	82,7%	,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		19	97	2	118
	% innerhalb von Alter		16,1%	82,2%	1,7%	100,0%

Kreuztabelle 103: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805007, p-Wert=0.152

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		1	7	0	8
	% innerhalb von Alter		12,5%	87,5%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		8	107	1	116
	% innerhalb von Alter		6,9%	92,2%	,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		9	114	1	124
	% innerhalb von Alter		7,3%	91,9%	,8%	100,0%

Kreuztabelle 104: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805009, p-Wert=0.500

8.9. Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		1	2	0	3
	% innerhalb von Alter		33,3%	66,7%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		13	29	1	43
	% innerhalb von Alter		30,2%	67,4%	2,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		14	31	1	46
	% innerhalb von Alter		30,4%	67,4%	2,2%	100,0%

Kreuztabelle 105: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs1805007, p-Wert=1.000

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		0	3	0	3
	% innerhalb von Alter		,0%	100,0%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		2	45	1	48
	% innerhalb von Alter		4,2%	93,8%	2,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl		2	48	1	51
	% innerhalb von Alter		3,9%	94,1%	2,0%	100,0%

Kreuztabelle 106: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs1805009, p-Wert=1.000

8.10. Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Basaliomen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		13	11	5	29
	% innerhalb von Alter		44,8%	37,9%	17,2%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		30	58	23	111
	% innerhalb von Alter		27,0%	52,3%	20,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		43	69	28	140
	% innerhalb von Alter		30,7%	49,3%	20,0%	100,0%

Kreuztabelle 107: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs4646536, p-Wert=0.199

8.11.

Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Spinaliomen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		4	3	1	8
	% innerhalb von Alter		50,0%	37,5%	12,5%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		49	55	12	116
	% innerhalb von Alter		42,2%	47,4%	10,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		53	58	13	124
	% innerhalb von Alter		42,7%	46,8%	10,5%	100,0%

Kreuztabelle 108: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs4646536, p-Wert=0.770

8.12. Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		0	3	0	3
	% innerhalb von Alter		,0%	100,0%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		18	27	3	48
	% innerhalb von Alter		37,5%	56,3%	6,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		18	30	3	51
	% innerhalb von Alter		35,3%	58,8%	5,9%	100,0%

Kreuztabelle 109: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs4646536, p-Wert=0.404

8.13. Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Basaliomen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		12	7	9	28
	% innerhalb von Alter		42,9%	25,0%	32,1%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		42	33	36	111
	% innerhalb von Alter		37,8%	29,7%	32,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		54	40	45	139
	% innerhalb von Alter		38,8%	28,8%	32,4%	100,0%

Kreuztabelle 110: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1- Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Basalzellkarzinomen

rs927650, p-Wert=0.835

8.14. Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit Spinaliomen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		5	2	1	8
	% innerhalb von Alter		62,5%	25,0%	12,5%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		53	38	26	117
	% innerhalb von Alter		45,3%	32,5%	22,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		58	40	27	125
	% innerhalb von Alter		46,4%	32,0%	21,6%	100,0%

Kreuztabelle 111: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs927650, p-Wert=0.714

8.15. Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei Patienten mit ≤ 60

versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Alter ≤ 60 Jahre	Anzahl		2	1	0	3
	% innerhalb von Alter		66,7%	33,3%	,0%	100,0%
> 60 Jahre	Anzahl		28	12	8	48
	% innerhalb von Alter		58,3%	25,0%	16,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		30	13	8	51
	% innerhalb von Alter		58,8%	25,5%	15,7%	100,0%

Kreuztabelle 112: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Patienten ≤ 60 versus > 60 Jahren mit aktinischen Keratosen

rs927650, p-Wert=1.000

9.Lokalisationsspezifische Polymorphismusanalysen

Folgende Tumorlokalisationen wurden in der Studie als chronisch sonnenexponiert gewertet:

Gesichts- und Kopfbereich, Hals, Handrücken, Unterarme

9.1.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei Patienten mit Basaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	38	11	68	117
		% innerhalb von Lokalisation	32,5%	9,4%	58,1%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	9	2	13	24
		% innerhalb von Lokalisation	37,5%	8,3%	54,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		47	13	81	141
	% innerhalb von Lokalisation		33,3%	9,2%	57,4%	100,0%

Kreuztabelle 113: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs2107301, p-Wert=0.890

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	56	36	24	116
		% innerhalb von Lokalisation	48,3%	31,0%	20,7%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	11	4	8	23
		% innerhalb von Lokalisation	47,8%	17,4%	34,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		67	40	32	139
	% innerhalb von Lokalisation		48,2%	28,8%	23,0%	100,0%

Kreuztabelle 114: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs7975232, p-Wert=0.251

rs11574143

			rs11574143			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	10	100	6	116
		% innerhalb von Lokalisation	8,6%	86,2%	5,2%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	3	20	1	24
		% innerhalb von Lokalisation	12,5%	83,3%	4,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		13	120	7	140
	% innerhalb von Lokalisation		9,3%	85,7%	5,0%	100,0%

Kreuztabelle 115: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs11574143, p-Wert=0.880

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	21	90	5	116
		% innerhalb von Lokalisation	18,1%	77,6%	4,3%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	4	19	1	24
		% innerhalb von Lokalisation	16,7%	79,2%	4,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	25	109	6	140
		% innerhalb von Lokalisation	17,9%	77,9%	4,3%	100,0%

Kreuztabelle 116: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR- Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs757343, p-Wert=1.000

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	63	31	22	116
		% innerhalb von Lokalisation	54,3%	26,7%	19,0%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	9	12	3	24
		% innerhalb von Lokalisation	37,5%	50,0%	12,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	72	43	25	140
		% innerhalb von Lokalisation	51,4%	30,7%	17,9%	100,0%

Kreuztabelle 117: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs731236, p-Wert=0.092

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	49	25	41	115
		% innerhalb von Lokalisation	42,6%	21,7%	35,7%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	11	9	4	24
		% innerhalb von Lokalisation	45,8%	37,5%	16,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	60	34	45	139
		% innerhalb von Lokalisation	43,2%	24,5%	32,4%	100,0%

Kreuztabelle 118: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs739837, p-Wert=0.122

9.2.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei Patienten mit

Spinaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	39	8	61	108
		% innerhalb von Lokalisation	36,1%	7,4%	56,5%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	6	0	6	12
		% innerhalb von Lokalisation	50,0%	,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	45	8	67	120
		% innerhalb von Lokalisation	37,5%	6,7%	55,8%	100,0%

Kreuztabelle 119: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR- Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs2107301, p-Wert=0.616

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	41	43	25	109
		% innerhalb von Lokalisation	37,6%	39,4%	22,9%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	7	2	3	12
		% innerhalb von Lokalisation	58,3%	16,7%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	48	45	28	121
		% innerhalb von Lokalisation	39,7%	37,2%	23,1%	100,0%

Kreuztabelle 120: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs7975232, p-Wert=0.224

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	17	93	110
		% innerhalb von Lokalisation	15,5%	84,5%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	1	11	12
		% innerhalb von Lokalisation	8,3%	91,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	104	122
		% innerhalb von Lokalisation	14,8%	85,2%	100,0%

Kreuztabelle 121: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautareale

rs11574143, p-Wert=1.000

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	20	89	1	110
		% innerhalb von Lokalisation	18,2%	80,9%	,9%	100,0%

nicht sonnenexponiert	Anzahl	0	11	1	12
	% innerhalb von Lokalisation	,0%	91,7%	8,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	20	100	2	122
	% innerhalb von Lokalisation	16,4%	82,0%	1,6%	100,0%

Kreuztabelle 122: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs757343, p-Wert=0.069

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		48	33	29	110
	% innerhalb von Lokalisation		43,6%	30,0%	26,4%	100,0%
nicht sonnenexponiert	Anzahl		7	3	2	12
	% innerhalb von Lokalisation		58,3%	25,0%	16,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		55	36	31	122
	% innerhalb von Lokalisation		45,1%	29,5%	25,4%	100,0%

Kreuztabelle 123: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs731236, p-Wert=0.736

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	48	26	34	108
		% innerhalb von Lokalisation	44,4%	24,1%	31,5%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	6	3	2	11
		% innerhalb von Lokalisation	54,5%	27,3%	18,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	54	29	36	119	
	% innerhalb von Lokalisation	45,4%	24,4%	30,3%	100,0%	

Kreuztabelle 124: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR- Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs739837, p-Wert=0.714

9.3.Häufigkeiten von VDR Polymorphismen bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs2107301

			rs2107301			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	16	2	25	43
		% innerhalb von Lokalisation	37,2%	4,7%	58,1%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	2	0	6	8
		% innerhalb von Lokalisation	25,0%	,0%	75,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		18	2	31	51
	% innerhalb von Lokalisation		35,3%	3,9%	60,8%	100,0%

Kreuztabelle 1245: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs2107301, p-Wert=0.782

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	19	17	6	42
		% innerhalb von Lokalisation	45,2%	40,5%	14,3%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	2	3	3	8
		% innerhalb von Lokalisation	25,0%	37,5%	37,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		21	20	9	50
	% innerhalb von Lokalisation		42,0%	40,0%	18,0%	100,0%

Kreuztabelle 126: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs7975232, p-Wert=0,237

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	9	34	43
		% innerhalb von Lokalisation	20,9%	79,1%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	0	8	8
		% innerhalb von Lokalisation	,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	9	42	51
		% innerhalb von Lokalisation	17,6%	82,4%	100,0%

Kreuztabelle 127: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs11574143, p-Wert=0.322

rs757343

			rs757343		Gesamt
			C/T	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	10	33	43
		% innerhalb von Lokalisation	23,3%	76,7%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	1	7	8
		% innerhalb von Lokalisation	12,5%	87,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	40	51
		% innerhalb von Lokalisation	21,6%	78,4%	100,0%

Kreuztabelle 128: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs757343, p-Wert=0.668

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	25	8	10	43
		% innerhalb von Lokalisation	58,1%	18,6%	23,3%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	3	3	2	8
		% innerhalb von Lokalisation	37,5%	37,5%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	28	11	12	51
		% innerhalb von Lokalisation	54,9%	21,6%	23,5%	100,0%

Kreuztabelle 129: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs731236, p-Wert=0.388

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	20	5	18	43
		% innerhalb von Lokalisation	46,5%	11,6%	41,9%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	2	3	3	8
		% innerhalb von Lokalisation	25,0%	37,5%	37,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	22	8	21	51
		% innerhalb von Lokalisation	43,1%	15,7%	41,2%	100,0%

Kreuztabelle 130: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs739837, p-Wert=0.214

9.4.Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei Patienten mit Basaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	62	28	27	117
		% innerhalb von Lokalisation	53,0%	23,9%	23,1%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	17	2	5	24
		% innerhalb von Lokalisation	70,8%	8,3%	20,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	79	30	32	141
		% innerhalb von Lokalisation	56,0%	21,3%	22,7%	100,0%

Kreuztabelle 131: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041(VDBP- Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs7041, p-Wert=0.194

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	52	14	51	117
		% innerhalb von Lokalisation	44,4%	12,0%	43,6%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	12	2	10	24
		% innerhalb von Lokalisation	50,0%	8,3%	41,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	64	16	61	141
		% innerhalb von Lokalisation	45,4%	11,3%	43,3%	100,0%

Kreuztabelle 132: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP- Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1155563, p-Wert=0.903

**9.5.Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei Patienten mit
Spinaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht
chronisch sonnenexponierten Hautarealen**

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		53	19	37	109
	% innerhalb von Lokalisation		48,6%	17,4%	33,9%	100,0%
nicht sonnenexponiert	Anzahl		4	3	4	11
	% innerhalb von Lokalisation		36,4%	27,3%	36,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		57	22	41	120
	% innerhalb von Lokalisation		47,5%	18,3%	34,2%	100,0%

Kreuztabelle 133: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041(VDBP- Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs7041, p-Wert=0.538

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		48	10	52	110
	% innerhalb von Lokalisation		43,6%	9,1%	47,3%	100,0%
nicht sonnenexponiert	Anzahl		5	1	6	12
	% innerhalb von Lokalisation		41,7%	8,3%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		53	11	58	122
	% innerhalb von Lokalisation		43,4%	9,0%	47,5%	100,0%

Kreuztabelle 134: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1155563, p-Wert=1.000

9.6.Häufigkeiten von VDBP Polymorphismen bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		25	8	10	43
	% innerhalb von Lokalisation		58,1%	18,6%	23,3%	100,0%
nicht sonnenexponiert	Anzahl		4	1	3	8
	% innerhalb von Lokalisation		50,0%	12,5%	37,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		29	9	13	51
	% innerhalb von Lokalisation		56,9%	17,6%	25,5%	100,0%

Kreuztabelle 135: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041 (VDBP- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs7041, p-Wert=0.764

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	16	5	22	43
		% innerhalb von Lokalisation	37,2%	11,6%	51,2%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	5	0	3	8
		% innerhalb von Lokalisation	62,5%	,0%	37,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	21	5	25	51	
	% innerhalb von Lokalisation	41,2%	9,8%	49,0%	100,0%	

Kreuztabelle 136: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563(VDBP-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1155563, p-Wert=0.442

9.7.Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei Patienten mit Basaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	13	92	1	106
		% innerhalb von Lokalisation	12,3%	86,8%	,9%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	1	21	0	22
		% innerhalb von Lokalisation	4,5%	95,5%	,0%	100,0%

Gesamt	Anzahl	14	113	1	128
	% innerhalb von Lokalisation	10,9%	88,3%	,8%	100,0%

Kreuztabelle 137: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1805007, p-Wert=0.554

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	7	108	2	117
		% innerhalb von Lokalisation	6,0%	92,3%	1,7%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	2	22	0	24
		% innerhalb von Lokalisation	8,3%	91,7%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	9	130	2	141
		% innerhalb von Lokalisation	6,4%	92,2%	1,4%	100,0%

Kreuztabelle 138: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1805009, p-Wert=0.762

9.8.Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei Patienten mit Spinaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	18	84	1	103
		% innerhalb von Lokalisation	17,5%	81,6%	1,0%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	0	11	1	12
		% innerhalb von Lokalisation	,0%	91,7%	8,3%	100,0%

Gesamt	Anzahl	18	95	2	115
	% innerhalb von Lokalisation	15,7%	82,6%	1,7%	100,0%

Kreuztabelle 139: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1805007, p-Wert=0.067

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	7	101	1	109
		% innerhalb von Lokalisation	6,4%	92,7%	,9%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	2	10	0	12
		% innerhalb von Lokalisation	16,7%	83,3%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	9	111	1	121
		% innerhalb von Lokalisation	7,4%	91,7%	,8%	100,0%

Kreuztabelle 140: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009(MC1R-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1805009, p-Wert=0.299

**9.9.Häufigkeiten von MC1R Polymorphismen bei Patienten mit
aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen
versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen**

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	11	27	1	39
		% innerhalb von Lokalisation	28,2%	69,2%	2,6%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	3	4	0	7
		% innerhalb von Lokalisation	42,9%	57,1%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	31	1	46
		% innerhalb von Lokalisation	30,4%	67,4%	2,2%	100,0%

Kreuztabelle 141: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1805007, p-Wert=0.711

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	2	40	1	43
		% innerhalb von Lokalisation	4,7%	93,0%	2,3%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	0	8	0	8
		% innerhalb von Lokalisation	,0%	100,0%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	2	48	1	51
		% innerhalb von Lokalisation	3,9%	94,1%	2,0%	100,0%

Kreuztabelle 142: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs1805009, p-Wert=1.000

9.10.Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei Patienten mit Basaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	34	61	22	117
		% innerhalb von Lokalisation	29,1%	52,1%	18,8%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	9	9	6	24
		% innerhalb von Lokalisation	37,5%	37,5%	25,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	43	70	28	141
		% innerhalb von Lokalisation	30,5%	49,6%	19,9%	100,0%

Kreuztabelle 143: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs4646536, p-Wert=0.387

9.11.Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei Patienten mit Spinaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	45	53	11	109
		% innerhalb von Lokalisation	41,3%	48,6%	10,1%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	6	4	2	12
		% innerhalb von Lokalisation	50,0%	33,3%	16,7%	100,0%

Gesamt	Anzahl	51	57	13	121
	% innerhalb von Lokalisation	42,1%	47,1%	10,7%	100,0%

Kreuztabelle 144: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs4646536, p-Wert=0.462

9.12.Häufigkeiten von CYP27B1 Polymorphismen bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Lok.	sonnenexponiert	Anzahl	15	26	2	43
		% innerhalb von Lokalisation	34,9%	60,5%	4,7%	100,0%
	nicht sonnenexponiert	Anzahl	3	4	1	8
		% innerhalb von Lokalisation	37,5%	50,0%	12,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	30	3	51
		% innerhalb von Lokalisation	35,3%	58,8%	5,9%	100,0%

Kreuztabelle 145: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs4646536, p-Wert=0.543

9.13.Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei Patienten mit Basaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		48	34	34	116
	% innerhalb von Lokalisation		41,4%	29,3%	29,3%	100,0%
nicht sonnenexponiert	Anzahl		6	7	11	24
	% innerhalb von Lokalisation		25,0%	29,2%	45,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		54	41	45	140
	% innerhalb von Lokalisation		38,6%	29,3%	32,1%	100,0%

Kreuztabelle 146: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Patienten mit Basalzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs927650, p-Wert=0.214

9.14.Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei Patienten mit Spinaliomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		52	36	22	110
	% innerhalb von Lokalisation		47,3%	32,7%	20,0%	100,0%
nicht sonnenexponiert	Anzahl		5	3	4	12
	% innerhalb von Lokalisation		41,7%	25,0%	33,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		57	39	26	122
	% innerhalb von Lokalisation		46,7%	32,0%	21,3%	100,0%

Kreuztabelle 147: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs927650, p-Wert=0.623

9.15.Häufigkeiten von CYP24A1 Polymorphismen bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht chronisch sonnenexponierten Hautarealen

rs927650

			rs927650			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Lok. sonnenexponiert	Anzahl		26	9	8	43
	% innerhalb von Lokalisation		60,5%	20,9%	18,6%	100,0%

nicht sonnenexponiert	Anzahl	4	4	0	8
	% innerhalb von Lokalisation	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	30	13	8	51
	% innerhalb von Lokalisation	58,8%	25,5%	15,7%	100,0%

Kreuztabelle 148: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen an chronisch sonnenexponierten Hautarealen versus nicht sonnenexponierten Hautarealen

rs927650, p-Wert=0.192

10. Analyse von Risikopolymorphismen für den Progress von aktinischen Keratosen zu Spinaliomen

10.1. Analyse von Risikopolymorphismen des VDR Gens

rs2107301

		rs2107301			Gesamt
		G/A	A/A	G/G	
Gruppe Spinaliom	Anzahl	45	9	70	124
	% innerhalb von Gruppe	36,3%	7,3%	56,5%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl	18	2	31	51
	% innerhalb von Gruppe	35,3%	3,9%	60,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	63	11	101	175
	% innerhalb von Gruppe	36,0%	6,3%	57,7%	100,0%

Kreuztabelle 149: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs2107301(VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs2107301, p-Wert=0.43

rs7975232

			rs7975232			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		50	47	28	125
	% innerhalb von Gruppe		40,0%	37,6%	22,4%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		21	20	9	50
	% innerhalb von Gruppe		42,0%	40,0%	18,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		71	67	37	175
	% innerhalb von Gruppe		40,6%	38,3%	21,1%	100,0%

Kreuztabelle 150: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7975232 (VDR- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs7975232, p-Wert=0.865

rs11574143

			rs11574143		Gesamt
			C/T	C/C	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		19	107	126
	% innerhalb von Gruppe		15,1%	84,9%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		9	42	51
	% innerhalb von Gruppe		17,6%	82,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		28	149	177
	% innerhalb von Gruppe		15,8%	84,2%	100,0%

Kreuztabelle 151: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs11574143 (VDR- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs11574143, p- Wert=0.656

rs757343

			rs757343			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		21	103	2	126
	% innerhalb von Gruppe		16,7%	81,7%	1,6%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		11	40	0	51
	% innerhalb von Gruppe		21,6%	78,4%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		32	143	2	177
	% innerhalb von Gruppe		18,1%	80,8%	1,1%	100,0%

Kreuztabelle 152: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs757343 (VDR- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs757343, p-Wert=0.687

rs731236

			rs731236			Gesamt
			A/G	A/A	G/G	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		57	37	32	126
	% innerhalb von Gruppe		45,2%	29,4%	25,4%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		28	11	12	51
	% innerhalb von Gruppe		54,9%	21,6%	23,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		85	48	44	177
	% innerhalb von Gruppe		48,0%	27,1%	24,9%	100,0%

Kreuztabelle 153: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs731236 (VDR- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs731236, p-Wert=0.452

rs739837

			rs739837			Gesamt
			G/T	G/G	T/T	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		57	29	37	123
	% innerhalb von Gruppe		46,3%	23,6%	30,1%	100,0%

Aktinische Keratose	Anzahl	22	8	21	51
	% innerhalb von Gruppe	43,1%	15,7%	41,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	79	37	58	174
	% innerhalb von Gruppe	45,4%	21,3%	33,3%	100,0%

Kreuztabelle 154: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs739837 (VDR-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs739837, p-Wert=0.317

10.2. Analyse von Risikopolymorphismen des VDBP Gens

rs7041

			rs7041			Gesamt
			A/C	A/A	C/C	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		59	24	41	124
	% innerhalb von Gruppe		47,6%	19,4%	33,1%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		29	9	13	51
	% innerhalb von Gruppe		56,9%	17,6%	25,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		88	33	54	175
	% innerhalb von Gruppe		50,3%	18,9%	30,9%	100,0%

Kreuztabelle 155: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs7041(VDBP- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs7041, p-Wert=0.517

rs1155563

			rs1155563			Gesamt
			G/A	G/G	A/A	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		55	12	59	126
	% innerhalb von Gruppe		43,7%	9,5%	46,8%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		21	5	25	51
	% innerhalb von Gruppe		41,2%	9,8%	49,0%	100,0%

Gesamt	Anzahl	76	17	84	177
	% innerhalb von gruppe	42,9%	9,6%	47,5%	100,0%

Kreuztabelle 156: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1155563 (VDBP-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1155563, p-Wert=0.970

10.3. Analyse von Risikopolymorphismen des MC1R Gens

rs1805007

			rs1805007			Gesamt
			C/T	C/C	T/T	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		19	98	2	119
	% innerhalb von Gruppe		16,0%	82,4%	1,7%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		14	31	1	46
	% innerhalb von Gruppe		30,4%	67,4%	2,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		33	129	3	165
	% innerhalb von Gruppe		20,0%	78,2%	1,8%	100,0%

Kreuztabelle 157: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805007, p-Wert=0.074

rs1805007 Homozygote versus heterozygote Genotypen

			rs1805007		Gesamt
			C/T	C/C+T/T	
Gruppe Aktinische Keratose	Anzahl		14	32	46
	% innerhalb von Gruppe		30,4%	69,6%	100,0%
Spinaliom	Anzahl		19	100	119
	% innerhalb von Gruppe		16,0%	84,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		33	132	165
	% innerhalb von AkPeca		20,0%	80,0%	100,0%

Kreuztabelle 158: Absolute und relative Häufigkeiten der homozygoten und heterozygoten Allelkombinationen im SNP rs1805007 (MC1R-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805007, p-Wert=0.050
OR=2.303 [1,04; 5,11]

rs1805009

			rs1805009			Gesamt
			G/C	G/G	C/C	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		9	115	1	125
	% innerhalb von Gruppe		7,2%	92,0%	,8%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		2	48	1	51
	% innerhalb von Gruppe		3,9%	94,1%	2,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	163	2	176
	% innerhalb von Gruppe		6,3%	92,6%	1,1%	100,0%

Kreuztabelle 159: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs1805009 (MC1R-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs1805009, p-Wert=0.538

10.4. Analyse von Risikopolymorphismen des CYP27B1 Gens

rs4646536

			rs4646536			Gesamt
			G/A	A/A	G/G	
Gruppe Spinaliom	Anzahl		53	59	13	125
	% innerhalb von Gruppe		42,4%	47,2%	10,4%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl		18	30	3	51
	% innerhalb von Gruppe		35,3%	58,8%	5,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		71	89	16	176
	% innerhalb von Gruppe		40,3%	50,6%	9,1%	100,0%

Kreuztabelle 160: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs4646536 (CYP27B1- Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs4646536, p-Wert=0.373

10.5. Analyse von Risikopolymorphismen des CYP24A1 Gens

rs927650

		rs927650			Gesamt
		C/T	C/C	T/T	
Gruppe Spinaliom	Anzahl	59	40	27	126
	% innerhalb von Gruppe	46,8%	31,7%	21,4%	100,0%
Aktinische Keratose	Anzahl	30	13	8	51
	% innerhalb von Gruppe	58,8%	25,5%	15,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	89	53	35	177
	% innerhalb von Gruppe	50,3%	29,9%	19,8%	100,0%

Kreuztabelle 161: Absolute und relative Häufigkeiten der Allelkombinationen im SNP rs927650 (CYP24A1-Gen) bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Vergleich zu Patienten mit Plattenepithelzellkarzinomen

rs927650, p-Wert=0.366

7. Literaturverzeichnis

1. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(2):471-8
2. Ahn J, Albanes D, Berndt S. et al. Vitamin D- related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. Carcinogenesis 2009; 30(5):769-776
3. Alam M, Ratner D. Cutaneous Squamous- Cell Carcinoma. N Engl J Med 2001; 344(13):975-983
4. Anderson PH, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: New Concepts and Clinical Implications. Clin Biochem Rev 2003;24(1):13-26
5. Anwar J, Wrone D, Kimyai- Asadi A, Alam M. The Development of Actinic keratosis into Squamous Cell Carcinoma: Evidence and Evolving classification Schemes. Clin Dermatol 2004, 22(3):189-196
6. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Die Aktinische Keratose. Hautarzt 2003;54(6):551-562
7. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, Smyth D. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type I diabetes. Diabetes 2007; 56(10):2616-2621
8. Baker AR, Mc Donnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, et al. Cloning the expression of full length cDNA encoding human vitamin D receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:3294-8
9. Bale AE, Yu KP. The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. Hum Mol Genet 2001;10:757-62
10. Bastiaens M., Huurne J., Kieliech C. et al.; Melanocortin-1 Receptor Gene Variants determine the Risk of Nonmelanoma Skin Cancer

- Independently of Fair Skin and Red Hair. *Am J. Hum. Genet.*, 2001;68:884-894
11. Baqazqoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol. Venereol.* 2010;24(2):228-30
 12. Bender DA. Vitamin D. Nutritional biochemistry of the vitamins. Cambridge University Press 1992, S.51-85
 13. Berking C, Takemoto R, Binder RL, et al. Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. *Carcinogenesis* 2002;23:181-187
 14. Berner A. Actinic keratosis and development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125 12:1653-4
 15. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricke A, Eberle C, Barnhill R. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 97: 195-199, 2005
 16. Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D, van der Water S, Rezaee F, Peppelenbosch MP. Repression of smoothened by patched- dependent (pro-) vitamin D3 secretion. *PLoS Biol* 2006; 4:e232
 17. Bikle DD, Pillai S, Gee E. Squamous carcinoma cell lines produce 1,25-dihydroxyvitamin D, but fail to respond to its prodifferentiating effect. *J Invest Dermatol* 1991;97:435-441
 18. Black APB, Ogg GS. The role of immunobiology in p53 of cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Immunol* 2003;132(3):379-84
 19. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, Halperin AJ, Pontén J. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(22):10124-8
 20. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 5. Auflage 2005
 21. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234:177-86
 22. Bollag W, Majewski S, Jablonska S. Biological interactions of retinoids with cytokines and vitamin D analogs as a basis for cancer combination chemotherapy. In: Livrea MA, Vidali G. *Retinoids: from*

- basic science to clinical applications. Birkhäuser Verlag, Basel
1994:267-80
23. Bollag WB, Ducot J, Harmon CS. Biphasic effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on primary mouse epidermal keratinocyte proliferation. *J Cell Physiol* 1995;163:248-256
 24. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis* 2005;26(10):67-1657
 25. Boyce RW, Weisbrode SE. Histogenesis of hyperostoidosis in 1,25(OH)₂D₃- treated rats fed high levels of dietary calcium. *Bone* 1985;6(2):105-12
 26. Brenza HL, Kimmeljehan C, Jehan F, Wakino S, Anzawa H, Suda T, DeLuca HF. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:1387-1391
 27. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277:75 – 175
 28. Buzzell RA. Carcinogenesis of cutaneous malignancies. *Dermatol Surg* 1996;22(3):209-15
 29. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue cultur. *Endocrinology* 1985;117:2114-2119
 30. Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys* 2011; Nov.10
 31. Carless MA, Kraska T, Lintell N, Neale RE, Green AC, Griffiths LR. Polymorphisms of the VDR gene are associated with the presence of solar keratoses on the skin. *Br J Dermatol* 2008; 159(4):804-10
 32. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct.* 2012;doi:10.1002/cbf.2835
 33. Corona R, Dogliotti E, D` Errico M et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-8

34. Costa EM, Feldmann D. Measurement of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor turnover by dense amino acid labeling: Changes during receptor up-regulation by vitamin D metabolites. *Endocrinology* 1987; 120:1173-1178
35. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications, *Mod Pathol* 2006;19:127-147
36. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:210-212
37. Danielsson C, Fehsel k, Polly P, Carlberg C. Differential apoptotic response of human melanoma cells to 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues. *Cell Death Differ* 1998;5: 946-952
38. Denzer N, Vogt T, Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer. A systematic review. *Dermato-Endocrinology* 2011; 3:3,205-210
39. Dickens AP, Lang IA, Langa KM, Kos K, Llewellyn DJ. Vitamin D, cognitive dysfunction in older adults. *CNS Drugs* 2011; 25(8).39-629
40. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;46:706-9
41. Dubreuilh W. Des hyperkératoses circonscrites. *Ann Dermatol.* 1896;27:1158-1204
42. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F, et al. Promotor and 3'- untranslated region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: The Rotterdam study. *Am J Hum Gent* 2005; 77:807-23
43. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in woman. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1502-1508
44. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun reaction skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-871

45. Flockerzi V, Aktories K, Förstermann H, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & FischerMünchen, 10. Auflage 2009, S. 732
46. Freedman DM, Dosemeci M, Mc Glynn K. Sunlight mortality from breast, ovarian, colon, prostate and non-melanoma skin-cancer: a composite death certificate based case-control study. Occup Environ Med 2002;59(4):257-62
47. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health 2006;96:252-2261
48. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States.A hypothesis involving exposure to solar radiation. Prev Med 1990; 19(6):614-22
49. Glossmann HH. Origin of 7- Dehydrocholesterol in the skin. J Invest Dermatol 2010;130(8):2139-41
50. Gniadecki R. Stimulation versus inhibiton of keratinocyte growth by1,25-Dihydroxyvitamin D:dependence on cell culture conditions. J Invest Dermatol 1996;106:510-516
51. Goldmann GD. Squamous Cell Cancer: A Practical Approach, Seminars in Cutaneous Medicine and surgery 1998; 17 (2): 80- 95
52. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:179-194
53. Gorlin RJ. Nevoid basal- cell carcinoma syndrome. Medicine (Baltimore) 1987;66:98-113
54. Grant WB, Garland CF. Theassociation of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. Anticancer Res. 2006; 26(4A):2687-2699
55. Gurudutt VV, Genden EM. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. J Skin Cancer 2011;2011: 502723
56. Han J., Colditz GA, Hunter DJ. Polymorphisms in the MTHFR and VDR genes and skin cancer risk.Carcinogenesis 2007;28(2):390-7

57. Heaphy MR, Ackermann AB. The nature of solar keratosis: A critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):138-150
58. Heenen M, Achten G, Galand P, Autoradiographic analysis of cell kinetics in human normal epidermis and basal cell carcinoma. *Cancer Res* 1973;33:123-127
59. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R. The role of Vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer. *Respir Res* 2011;18:12:31
60. Hodges A, Smoller BR. Immunohistochemical Comparison of P16 Expression in Actinic Keratoses And Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Mod Pathol* 2002;15(11):1121-1125
61. Holick MF, Reichrath J. Clinical utility of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analogs for the treatment of psoriasis, In: Holick MF, ed. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biologic and Clinical Aspects*. Totowa New York: The Human Press Inc. 1999: 357-373
62. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1548-54
63. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Eng J Med* 2007; 357:266-281
64. Hustmeyer FG, Deluca HF, Peacock M. Apa1, Bsm1, EcoRV and Taq1 polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks and Asians. *Hum Mol Genet* 1993;2:487
65. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, Jones PW, York C, Strange RC and Fryer AA: Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 2: 498-504
66. Ilyas EN, Grana G, Green JJ. Inflammatory actinic keratoses secondary to systemic chemotherapy. *Cutis* 2005;75:176-168
67. John EM, Schwarz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971 –

- 1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(5):399-406
68. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem. Biophys.* 2011 Nov;12
 69. Kamradt J, Rafi L, Mitschele T, Meinecke V, Gartner BC, Tilgen W, Holick MF, Reichrath J. Analysis of the vitamin D system in cutaneous malignancies. *Recent Results Cancer Res* 2003;164: 259-269
 70. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and Squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:224-6
 71. Kerl H, Gabe C, Cerroni L, Wolff HH: *Histopathologie der Haut.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2003
 72. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57
 73. Kim MJ, Park HJ, Baek SC et al. Mutations of the p53 and PTCH gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. *J Dermatol Sci* 2002;29:1-9
 74. Kliewer SA, Umesono K, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Retinoic X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D₃ signalling. *Nature* 1992;355:9-556
 75. Köstner K, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res* 2009;29:3511-36
 76. Ko CJ. Actinic keratosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28:249–253
 77. Lacour JP, Carcinogens of basal cell carcinomas. Genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002;146:9-17

78. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Heaney RP, Recker RR. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591
79. Lee DA, Miller SJ. Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2009;17:309-324
80. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Neue Aspekte zur Bedeutung des Vitamin D₃- Stoffwechsels in der Haut. *Hautarzt* 2004;55:446-452
81. Lehmann B, Sauter W, Knuschke P et al. Demonstration of UVB-induced synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in human skin by microdialysis. *Arch Dermatol Res* 2003;295:24-28
82. Lehmann B, Knuschke P, Meurer M. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in the human keratinocyte line HaCaT. *Photochem Photobiol* 2000;6: 803-809
83. Linnemann M, Kühl M. *Biochemie für Mediziner*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 7. Auflage 2005, S.588
84. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1):4-8
85. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *Southern medical Journal* 2000; 93(7):650-5
86. Lohmann CM, Solomon CR. Clinopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2001;8(1):27-36
87. Loke TW, Seffi D, Khadra M. Prostate cancer incidence correlates inversely with solar radiation. *BJU Int* 2011.108(2):66-70
88. Luscombe CJ, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, Fryer AA, Strange RC. Prostate cancer risk: associations with ultraviolet radiation, tyrosinase and melanocortin 1 receptor genotypes. *Br J Cancer* 2001; 85:1504-1509
89. Majewski S, Skopinska M, Bollag W, et al. Combination of isotretinoin and calcitriol for precancerous and cancerous skin lesions. *Lancet* 1994;344:1510-1511

90. Markey CA. Etiology and Pathogenesis of Squamous Cell Carcinoma, Clin Dermatol 1995;13:537-543
91. Marks R, Squamous cell carcinoma. Lancet 1996;347:735-738
92. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. Lancet 1988 ,1:795-797
93. Matsumoto T, Igarashi C, Takeuchi Y, Harada S, Kikuchi T, Yamato H, Ogata E. Stimulation by 1,25- Dihydroxyvitamin D₃ of in vitro mineralization induced by osteoblast- like MC3T3- E1 cells. Bone 1991;12(1):27-32
94. Matsumoto K, Azuma Y, Kiyoki M et al. Involvement of endogenously produced 1,25-dihydroxyvitamin D-3 in the growth and differentiation of human keratinocytes. Biochem Biophys Acta 1991;1092:311-318
95. Miller SJ (1995) Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. Clinics in Dermatology 1995; 13: 527-536
96. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. Journal of the National comprehensive Cancer Network 2007; 5 (5). 29 – 506
97. Mitschele T, Diesel B, Friedrich M, Meineke V, Maas, RM, Gärtner BC, Kamradt J, Tilgen W, Reichrath J. Analysis of the vitamin D system in basal cell carcinomas (BCCs), Lab Invest 2004;84:693-702
98. Moll I. Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag Stuttgart, 7. Auflage 2010
99. Mooney EE, Ruis Peris JM, O'Neill A, Sweeney EC. Apoptotic and mitotic indices in malignant melanoma and basal cell carcinoma. J Clin Pathol 1995;48:242-4
100. Moy RL. Clinical Presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000;42:8-10
101. Nan H, Xu M, Kraft P, Qureshi A et al. Genome-wide association study identifies novel alleles associated with risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Hum Mol Genet, 2011, Sep 15,20 (18):3718-24

102. Newton BJ, Beswick S, Jackson S, et al. Vitamin D and survival from melanoma. *Melanoma Res* 2006;16: 26
103. Norgauer J, Idzko M, Panther E, Hellstern O, Herouy Y. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):4-9
104. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):491-499
105. Okano T, Tsugawa N, Morishita A, Kato S. Regulation of gene expression of epithelial calcium channels in intestine and kidney of mice by 1,25- dihydroxyvitamin D₃. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5):335-8
106. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109:385-400
107. Oster- Schmidt C, Altmeyer P, Stücker M. Solar keratosis: From precancerous lesion to pre- invasive squamous cell carcinoma- Therapeutic approach with a bioinductive method. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1(10):790-796
108. Patel RV, Frankel A, Goldenberg G. An update on nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4(2):7-20
109. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev* 2010;9(7):10-507
110. Petter G, Haustein UF, Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; 26(6):521-30
111. Pierceall WE, Goldberg LH, Trainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN. Ras gene mutation and amplification in nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991; 4(3):196-202

- 112.Prystowski JH, Muzio PJ, Sevrin S, Clemens TL. Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:690-695
- 113.Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang YM, Beswick S, Kukaliszch K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels and melanoma: UK case-control comparison and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer* 2009;45:3271-81
- 114.Ranson M, Posen S, Mason RS: Human Melanozytes as a target tissue for hormones: in vitro studies with 1 alpha-25, dihydroxyvitamin D₃, alpha –melanocyte stimulating hormone, and beta-estradiol. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 593-598, 1988
- 115.Rafter GW. Elmer McCollum and the disappearance of rickets. *Perspect Bio Med* 1987;30:527-534
- 116.Reichel H, Norman AW. Systemic effects of vitamin D. *Annu Rev Med* 1989;40:71-8
- 117.Reichrath J, Kamradt J, Zhu XH, Kong XF, Tilgen W, Holick MF. Analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors (VDR) in basal cell carcinomas. *Am J Pathol* 1999;155(2):583-9
- 118.Reichrath J, Rafi L, Rech M, Mitschele T, Meinieke V, Gärtner BC, Tilgen W, Holick MF. Analysis of the vitamin d system in cutaneous squamous cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 2004; 31:231-224
- 119.Rhim KJ, Hong SI, Hong WS, Lee DS, Park IC, Lee SY, Jang JJ. *J Korean Med Sci* 1995;10(1):36-41
- 120.Röwert- Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 (3):8-12
- 121.Rossi R, Mori M, Lotti T: Actinic keratosis. In *J Dermatol* 2007;46 (9):895-904

- 122.Rosso S, Sera F, Segnan N, Zanetti R. Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of Italian patients. *Eur J Cancer* 44: 1275-1281
- 123.Rudolph R, ZelacDE. Squamous Cell Carcinoma of the Skin, *Plast Reconstr Surg* 2004;114 (6):82-94
- 124.Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4-7
- 126.Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:8-10
- 127.Samarsinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on basal cell carcinoma. *J Skin Cancer* 2011;2011:328615
- 128.Santonocito C, Capizzi R, Concolino P, Lavieri MM, Paradisi A,Gentileschi S, Torti E, Rutella S, Rocchetti S, Di Carlo A, Di Stasio E, Ameglio F, Zuppi C and Capoluongo E: Association between cutaneous melanoma, Breslow thickness and vitamin D receptor Bsm1 polymorphism. *Br J Dermatol* 2007, 156: 277-282
- 129.Seckin D, Cerman AA, Yildiz A, Ergun T. Can topical calcipotriol be a treatment alternative in actinic keratoses? A preliminary report. *J Drugs Dermatol* 2009;8(5):451-4
- 130.Smith V, Walton S. Treatment of Facial Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer* 2011,2011:380371
- 131.Seifert M, Rech M, Meinecke V, Tilgen W, Reichrath J: Differential biological effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on melanoma cell lines in vitro. *J Steroid Biochem Mol* 2004; 89-90: 375-379
- 132.Smit JV, Cox S, Blokx WA, van de Kerhof PC, de Jongh GJ, de Jongh EM. Actinic keratoses in renal transplantant recipients do not improve with calcipotriolcream and all-trans retinoic cream as monotherapies or in combination during a 6 –week treatment period. *Br J Dermatol* 2002; 147(4):816-8

133. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006; 372(1-2):33-42
134. Steinkraus V, *Aktinische Keratosen (Carcinoma in situ)*, Springer Berlin Heidelberg, 1. Auflage 2004, S.13
135. Suda T, Udagawa N, Nakamura I, Miyaura C, Takahashi N. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. *Bone* 1995;17(2):19-87
136. Sundqvist E, Bäärnhielm M, Alfredsson L et al. Confirmation of association between multiple sclerosis and CYP27B1. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(12):1349-1352
137. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989;35:1049-1056
138. Takeyama K, Kato S. The vitamin D3 1 α -hydroxylase gene and its regulation by active vitamin D3. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75(2):208-13
139. Tang JY, Zheng Xiao T, Oda Y, Changa KS, Shpall E et al. Vitamin D3 inhibits Hedgehog Signaling and Proliferation in Murine Basal Cell Carcinomas. *Cancer Prev Res* 2011; 4:1485-1494
140. Tilli CMLJ, Van Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaekers FCS. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152:1108-1124
141. Tull S, Nunley K, Sengelmann R. Nonsurgical treatment modalities for primary cutaneous malignancies. *Dermatol Surg* 2008;34 (7):859-72
142. Uitterlinden AG, Fang J, van Meurs, Pols HA, van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143 – 156
143. Uhmman A, Niemann H, Lammering et al. Antitumoral effects of calcitriol in basal cell carcinomas involve inhibition of hedgehog

signaling and induction of vitamin D receptor signaling and differentiation. *Mol Cancer Ther* 2011; 10:2179-2188

- 144.Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q, Van Daele PL, van Duijn CM, et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996; 11:8-1241
- 145.Velazquez EF, Werchaniak AE, Granter SR. Desmoplastic/spindle cell squamous cell carcinoma of the skin. A diagnostically challenging tumor mimicking a scar: clinicopathologic and immunohistochemical study of 6 cases. *Am J Dermatopathol* 2010;32 (4) 333-9
- 146.Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Update, *Dermatol Surg* 2007;33(8):885-99
- 147.Welsh J. Vitamin D compounds as potential therapeutics for estrogen – independent breast cancer. *Nutrition* 1997;13(10):915-7
- 148.Welsh J. Induction of apoptosis in breast cancer cells in response to vitamin D and antiestrogens. *Biochem Cell Biol* 1994; 11:537
- 149.Wicking C, McGlinn E. The role of hedgehog signaling in tumorigenesis. *Cancer Lett* 2001;173:1-7
- 150.Winkelman RK, Zollmann PE, Baltes EJ. Squamous cell carcinoma produced by ultraviolet light in hairless mice. *J Invest Dermatol* 1963; 40:217-24
- 151.Yamamoto M, Kawanobe Y, Takahashi H, Shimazawa E, Kimura S, Ogata E. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. *J Clin Invest* 1984;74:13-507
- 152.Yan W, Wistuba II, Emmert-Buck MR, Erickson HS. Squamous cell carcinoma: similarities and differences among anatomical sites, *Am J Cancer Res* 2011;1(3):275-300
- 153.Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* 2011; 2011:210813

154. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:900-2
155. Zinser GM, Sundberg JP, Welsh J. Vitamin D (3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2002;23(12):2103-9
156. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich C, Berthold H, Koefer R, Stehle P. Low vitamin D status: A contribution factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-112

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS, SYNONYME UND DEFINITIONEN

A	Adenin
AK	aktinische Keratose
ATRA	<i>all-trans retinoic acid</i> , All-trans Retinsäure
bp	Basenpaare
BCC	<i>basal cell carcinoma</i> , Basaliom, Basalzellkarzinom
Bonferroni Korrektur	Anpassung des Signifikanzniveaus bei verschiedenen statistischen Testverfahren zur Minimierung des Alpha Fehlers (Fehler 1. Art, durch falsch positive Ergebnisse) → p-Wert/Anzahl der SNP des betreffenden Gens
C	Cytosin
°C	Grad Celsius
CMM	<i>cutaneous malignant melanoma</i> , Malignes Melanom
CYP24A1	Cytochrom P450 A1, 24-Hydroxylase
CYP27A1	Cytochrom P450 27A1, 25- Hydroxylase
CYP27B1	Cytochrom P450 27B1, 1 α -Hydroxylase
DM I	Diabetes mellitus Typ I
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECaC	epitheliale Kalziumkanäle
et al.	et alii, et aliae, et alia (lat.), und andere
G	Guanin
HH	Hedgehog
HPV	humane Papillomaviren
IL	Interleukin
K_a	Gleichgewichtskonstante
Kbp	Kilobasenpaare
kDa	Kilodalton
LD	<i>Linkage Disequilibrium</i> , Kopplungsgleichgewicht von SNPs, welche bevorzugt gemeinsam vererbt werden
MBG	<i>minor groove binder</i>
MC1R	Melanocortin-1- Rezeptor

ml	Milliliter
mRNA	messenger RNA
MS	Multiple Sklerose
MSC	<i>melanoma skin cancer</i> , melanozytärer Hautkrebs
MSH	<i>melanocyte stimulating hormone</i> , melanozyten-stimulierendes Hormon
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NFQ	<i>quencher</i>
nm	Nanometer
ng	Nanogramm
µl	Mikroliter
µg	Mikrogramm
NMSC	<i>nonmelanoma skin cancer</i> , nichtmelanozytärer Hautkrebs
OR	<i>odds ratio</i>
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PECA	Plattenepithelzellkarzinom, Spinaliom, SCC
Ptch	<i>patched</i>
PTH	Parathormon
refSNP- Nummer	rs-Nummer
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	<i>revolutions per minute</i> , Umdrehungen pro Minute
Smo	smoothened
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i> , Einzelnukleotidpolymorphismus
SCC	<i>squamous cell carcinoma</i> , Spinaliom, Plattenepithelzellkarzinom, PECA
T	Thymin
VDBP	Vitamin D Bindungsprotein, GC- Globulin, gruppenspezifische Komponente
VDR	Vitamin D Rezeptor
Vitamin D ₂	Ergocalciferol
Vitamin D ₃	Cholecalciferol
WT	Wildtyp

1,25(OH) ₂ D	Calcitriol, 1,25-Dihydroxycholecalciferol
25(OH)D	Calcidiol , 25 –Hydroxycholecalciferol
7-DCH	Dehydrocholesterol

9. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, welche mich im Zustandekommen meiner Promotion unterstützt und mir dies ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. J. Reichrath für die Bereitstellung des Themas, die kontinuierliche Unterstützung sowie Präsenz in allen Phasen meiner Promotion.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Prof. Dr. T.Vogt für die Möglichkeit der Promotion an der Dermatologie des USZ und die Gewährleistung der Fertigstellung meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei Frau H. Palm, welche mir die Generierung meiner Daten ermöglicht hat und mir stets helfend und beratend zur Seite stand.

Herrn PD Dr. Gräber vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik des USZ danke ich für die kompetente Beratung und Unterstützung im statistischen Part meiner Dissertation.

Der Arbeitsgruppe von Dr. Mahlkecht des José-Carreras Zentrum danke ich für die Bereitstellung der Blutproben der gesunden Probanden.

Insbesondere möchte ich noch auf diesem Wege meinen Eltern danken, welchen ich diese Doktorarbeit widmen möchte. Sie haben mir das Medizinstudium ermöglicht und mir zu jeder Zeit und in jeder Lebenslage Rückhalt sowie Zuspruch gegeben.